

علم الوراثة

أ.م.د. رقية حسين شلبى
أستاذ مساعد الوراثة الخلوية والبيولوجيا الجزيئية
كلية البنات - جامعة عين شمس

٢٠٠٧

إهـــــداء

الى أستاذتى ومعلمتى

الأستاذة الدكتورة

زاكية محمد رياض

رائدة علم الوراثة فى مصر

ابنتك
رقـــية

المقدمة

كثير من الثورات العلمية تلك التى تحدث هنا وهناك فى كل أنحاء المعمور، واكثر هذه الثورات قربا من — وتأثيرا على — حياة الكائن البشرى بصورة مباشرة أو غير مباشرة تلك الطفرة الرهيبة التى حدثت فى علم البيولوجيا الجزيئية بسلبياته وإيجابياته، ولقد غدا قريبا من أذهان الجميع — علماء ومثقفين طلاب وعوام — مدى تأثير علم الوراثة الجزيئية على حياة الإنسان.

ومن هنا حاولت تقديم هذا العمل لأبنائى وبناتى الطلاب كمدخل لاستيعاب الوراثة الجزيئية باللغة العربية عسى أن تكون أقرب للفهم و الإدراك وسببا فى تصحيح كثيرا من المفاهيم.

تضمن هذا الكتاب ثلاثا من العلوم المهمة علم الوراثة و علم الوراثة الخلوية وأخيرا علم الوراثة الجزيئية، وفيه محاولة لربط هذه العوم الثلاثة سويا للوصول فى النهاية إلى فكرة عامة عن علاقة الإنسان بالمتغيرات الوراثية من حوله وفى داخله ومدى تفاعله على المستوى الوراثى مع المتغيرات البيئية، وتوضيح كيف أصبحت هذه العلوم الشغل الشاغل للمراكز البحثية على مستوى العالم ثم صارت المؤثر الفعال فى حياة البشر، وحاولت فى هذا العمل أن أعطى كثيرا من الأمثلة المرضية الملتصقة بحياة كثير من الناس ليس فقط كأمثلة وراثية توضيحية ولكن كمعلومات طبية أحسبها مفيدة للجميع.

واخيرا حاول الكتاب تسليط الضوء على دور الاستشارى الوراثى فى الإقلال بل ربما ومنع الأمراض الوراثية من الانتشار وكذلك وجوب الاستشارة الوراثية ومدى فعاليتها ووقتها و كيف تكون الاستجابة لرأى الاستشارى الوراثى.

دكتورة/ رقية شلبى
أستاذ مساعد الوراثة والبيولوجيا الجزيئية
كلية البنات – جامعة عين شمس
القاهرة فى ١٩/٤/٢٠٠٧

محتويات الكتاب

الوراثة

Heredity

الرُؤية التَّاريخيَّة لعلْم الوراثة

Historical Perspectives

يهتمُ علم الوراثة بالميكانيكيَّات المُتوارثة التى تتحكم فى ثبات وتغيُّر الكائنات الحيَّة، ولقد أعطى العالم وليم بيتسون الإنجليزى هذا العلم الناشئ اسم الوراثة فى عام ١٩٠٥ حيث استنتَج هذا المُصطَلح من كلمة إغريقية بمعنى (يولد أو يُنـــتج) (to generate).

لقد كان العالَم يعيش فى ظُلمة علمية شديدة حتى القرن الـــ ١٨ إلاَّ من بعض التَّساؤلات والاستفسارات، ففى عام ١٨٢٦ درس ساجريت الصِّـــفات المُتفارقـــة وجاء مندل ١٨٢٢- ١٨٨٤ (والد علْم الوراثة) وأجْرى تجاربه الرَّائدة على نبات البسلَّة فى حديقة أحد الأديرَة ونشر نتائجها عام ١٨٦٦، ولم يكن مندل أوَّل مـــن أجرى تجارب التهجين لكنه كان من أوائل من حلَّلوا نتائجهم على أساس ســـلوك الصِّفات الفرديَّة، وبقيَت نتائج مندل كما هى بدون اهتمـــام ومـــات ســـنة ١٨٨٤ وظلَّت تجاربه مجهولة إلى أن أُعيد اكتشافها سنة ١٩٠٠ على يد ثلاثة من العُلماء وهم:

١- ديفريز من هولندا وكان يشتغل على نبات الدَّاتورة.

٢- كورنز من ألمانيا وكان يشتغل على نبات الذُّرة والبسلَّة والفاصوليا.

٣- نشرماك من النمسا وكان يشتغل على نبات البسلَّة.

توصَّل هؤلاء العُلماء كلٌّ على حده إلى إثبات أن تجارب مندل تُعتَبر الأساس العلميّ الصَّحيح فى أىّ بحث وراثىّ وإلى أن مندل قد توصَّل إلى معرفة مبـــادئ الوراثة قبْلهم، ثم بعد ذلك أُطْلق على هذا العلْم من علوم الحيـــاة اســـم الوراثـــة

genetics عام ١٩٠٦ بواسطة العالم بيتسون، ولقد حدث منذ ذلك الحين تقدم كبير فى علم الوراثة وأقيمت فى مختلف أنحاء العالم تجارب مختلفة على كثير من الكائنات الأخرى حيث أثبتت جميعها صحة قوانين مندل سواء كانت على الحيوان أو النبات أو حتى على الإنسان.

نظريَّة الصِّفات الوراثيَّة:

لقد أثارت قوانين مندل إنتباه كثير من العُلماء حتى جدُّوا فى إيجاد التفسير العلميّ لها، ففى عام ١٨٨٣ إقترح العالم فلهلم رو أن أىّ كائن حى يتكوَّن من بلايين الخلايا وأن كلّ خليَّة تحوى نواة وأن النواة تتكوَّن من عدد من الخيوط الدَّقيقة التى أطلق عليها فيم بعد كروموسومات ــ نظراً لقدرتها على الإصطباغ بالأصباغ ــ وأن لها القدرة على التكرُّر بدقَّة عند انقسام الخليَّة.

وفى عام ١٩٠٣ افترض كلٌّ من سوتون وبفييرى ارتباط هذه الخيوط الدَّقيقة بالظواهر الوراثيَّة، وطبقاً لهذه النظريَّة فإن الكروموسومات تحمل هذه العوامل الوراثيَّة أو الجينات، والجدير بالذكر أن سوتون كان طالبا للطب فى ذلك الحين وعندما أنهى دراسته الطبيَّة عمل كجرَّاح ثم تُوفى عن ٣٩ عاماً متأثراً بالتهاب الزائدة الدوديَّة دون العودة إلى اكتشافه الذى جعله فيما بعد من المشاهير فى هذا الحقل.

فى جامعة كولومبيا كان مورجان Morgan وتلاميذه من المؤيِّدين والمؤكِّدين للفكرة القائلة بأن العوامل الوراثيَّة أو الجينات مرتبة على تتابُع طولى على طول الكروموسومات واستخدموا الكروموسومات العملاقة لذُبابة الفاكهة لإثبات ذلك، ولقد مُنح مورجان جائزة نوبل في عام ١٩٣٣ ثم دعَّم مولر دمج العلمَيْن اللذيْن أسهما بدرجة كبيرة فى نظرية الكروموسومات وهما علم الخليَّة وعلم الوراثة وبذلك ظهر علم وراثة الخليَّة Cytogenetics.

علم الوراثة البشريَّة

من المؤكد أنَّ الإهتمام بالوراثة البشريَّة لم تأت بين يوم وليلة ففى بداية القرن الثامن عشر اهتم ماوبرتس بوراثة الألبينو وزيادة الأصابع ووصف أو تو مرض نزيف الدمّ فى سنة ١٨٠٣ وهو أوّل وصف لأعراض هذا المرض وطريقة وراثته، فقد كان ينتقل بواسطة الأم السليمة الحاملة للمرض ولم ينتقل أبدا عن طريق الأب المَريض، والمرض الذى يورث بهذه الكيفيَّة يُسمَّى بمرض مُرتبَط بالجنس، وحتى بداية هذا القرن كان مُعظم الباحثين مهتمين بتتبع دراسة العائلات وشجرة العائلة فيما عدا بعض الحالات المُرتبطة بزواج الأقارب، ومن العُلماء الأوائل الذين اهتموا بهذا الموضوع داروين الذى كان متزوجا من ابنة عمه – زواج أقارب من الدرجة الأولى، وفى سنة ١٨٥٦ وجد الطبيب مينيرى Meniere أن الصَّمم منتشر بين الأطفال الناتجين عن زيجات أولاد العمومة عنها فى غير الأقارب، ولم تكن الوراثة فى الإنسان معروفة حتى نهاية القرن التاسع عشر عندما فرق العالم جوهانسن Johannsen بين الطراز الجينىّ Genotype والطراز المظهرىّ Phenotype فالطراز الجينىّ هو التركيب الجينىّ الموجُود فى الخلايا والطراز المظهرىّ هو الشكل الذى يظهر عليه الكائن نتيجة لتفاعل العوامل الوراثيَّة والبيئيَّة بعضها مع بعض.

وكان جالتون Galton أوّل من طبق التفرقة بين الطراز الجينىّ والطراز المظهرىّ فى الإنسان وقد اهتم جالتون بدراسة التوائم المتطابقة والحيوان بواسطة الإختيار الوراثىّ وهو الأوّل الذى أدخل تعبير تحسين الجنس Eugenics.

وفى عام ١٩٥٦ بيَّن كلٌ من ليفان وتجو أنَّ عدد الكروموسومات فى الإنسان هو ٤٦ و ليس ٤٨ كما كان يُعتقد، أمَّا ليجن فى فرنسا وفورد وجاكوب فى إنجلترا وجدوا أنَّ مرض البَلَه المَنغولى يحتوى على ٤٧ كروموسوم أىّ على كروموسوم زائد و كانت تلك هى البداية لمعرفة نواحى الشذوذ الكروموسومىّ فى الإنسان.

الأساس الكيميائيّ للجين:

كيف تعمل الجينات؟ كيف يحدّد واحد لوْن العين وجين آخر يحدّد ما إذا كان الإنسان سيخلق له أصبع زائدة أم لا؟ وما هي الأحداث التي تطرأ من ساعة إعطاء الجين الأمْر بتفاعل معيَّن إلى أن ينتهي تكْوين هذا التفاعل؟

إهتم بينسون بتدعيم الفكرة المندليّة عن الجينات المزدوجة حيث اقترح كلمة أليلومورف التي اختصرت إلى أليل لتعبّر عن فردى كل زوج من الأزواج التي تحمل مختلف الصّفات المُتفرّقة.

ففى كلّ خليّة من الخلايا هناك مادّة تملأ فجوتها ألا وهي السيتوبلازْم وجسم يصطبغ بالأصباغ يُسمَّى بالنّواة، والسيتوبلازْم ما هو إلا مادَّة هلامية، أمَّا النواة فهي محاطة بغشاء يفصلها عن السيتوبلازْم يُسمَّى بالغشاء النوويّ وداخل هذه النواة توجد خيوط الكروموسومات التي تحمل الجينات، وفي سنة ١٩٦٩ قام العالم الألماني ميشر Miescher بأول تجربة للتركيب الكيميائي للنواة مستخدما سائل القيح الناتج عن بعض العمليّات الجراحيَّة وأخضعها للتحليل الكيميائيّ، ومن المعروف أن القيح غني بالأنوية وكان هذا هو السبب الأساسي في استعمال ميشر له، وقد توصل إلي أن هذه المادة لاهي بالكربوهيدرات ولا الدهنيات ولا البروتينات و في هذا العصر أعتبرت هذه المادَّة خارجة عن القاموس الكميائي، ولأنها مستخرجة من أنوية الخلايا الحيَّة أطلق عليه مادَّة النيكولين Nuclein، ثم تدرجت التسمية حتى أطلق عليها الحامض النووى.

لقد ظل الكيميائيون لزمن طويل يعتقدون بأن الأنوية تحتوى على البروتين، حتى جاء إيفرى وماك كارتى وماكلويد عام ١٩٤٤ وأثبتوا أن المادَّة التي غيرت من النوع في البكتريا ما هي إلا الحامض النووى وليس البروتين، هذه التجربة التي أجراها هيروشي وشير في عام ١٩٥٢ على أحد الفيروسات الدّقيقة التي تهاجم البكتريا وتحلّلها (البكتريوفاج Bacteriophage)، وتتكوّن هذه الفيروسات من رأس وذيل ولها رداء من البروتين يُحيط بقلب مركزيّ من الحامض النوويّ،

وتلتصق بواسطة الذيل بجسم البكتريا وبعد غزوه لخليَّة البكتريا تتكاثر داخلها إلى عدد كبير من الجسيمات الفيروسيَّة، وتخرج هذه الجسيمات لتنتشر وتغزو عـــددا آخر من خلايا البكتريا وهكذا Fig.(1). وقد استغل العالمان هذه العلاقة فى إثبات أن المادَّة الوراثيَّة محمولة على الحامض النووى.

كيف تنتقل المعلومات الوراثيَّة؟

يتكوَّن الحامض النَّووىّ من سلسلة طَّويلة من النيكلوتيدات، وتتكوَّن كلّ

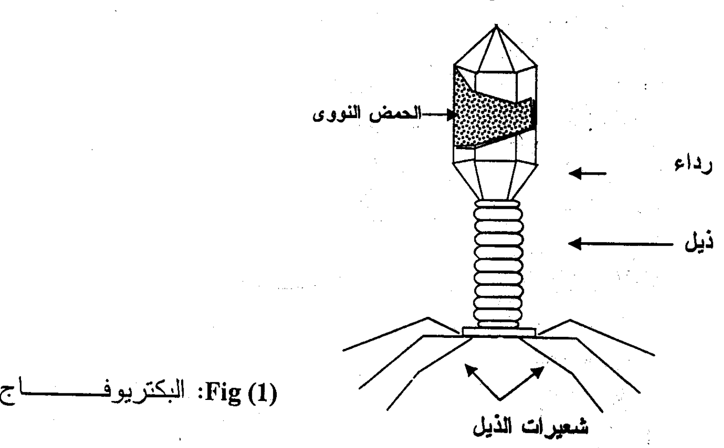


Fig (1): البكتريوفــــــــــاج

نيكلوتيدة من قاعدَّة نيتروجينيَّة وجُزئ من السُّكر وجُزئ من مـــادَّة الفوســـفور، والقاعدَّة النيتروجينيَّة إمَّا أن تكون من نوع البيـــورين أو البريميـــدين ويشـــتمل البيورين على الأدنين والجوانين ويشتمل البريميدين على السيتوســـين والثِّيمـــين واليوراسيل(2,3) .Figs، وهناك نوعان من الحامض النووى: الحامض النـــووىّ الرِّيبوزى RNA والحامض النَّووىّ الديزوكس ريبـــوزى (DNA) والحـــامض النووىّ الرِّيبوزى موجُود فى النويّة (تركيب داخل النـــواه) والســـيتوبلازم، أمَّـــا

الحامض الديوكسى ريبوزى فموجُود في الكروموسومات،

وفى عام ١٩٥٢ اقترح واطسون وكريك Watson & Crick أن يكون جُـزئ الحامض النّووىّ DNA على هيئة سلسلتين من النيوكلّوتيدات مرتبطتين معاً على هيئة حلزون مزدوج، ويمثل الفوسفور والسكر العمود الفقرىّ للجُـزئ، وتـرتبط السلسلتان بعضهما مـع بعـض بربـاط هيـدروجينىّ يجمـع بـين القاعـدتين النيتروجينيتين البارزتين للداخل فى السلسلتين، فدائما ما تـرى جُـزئ بيـورين مرتبطاً بجُزئ بريميدين أو جُزئ بريميدين مرتبطاً بجُزئ بيورين وهكذا، ويطلق على هذا النموّذج بنموذج واطسون وكريك:(4&5).Fig.

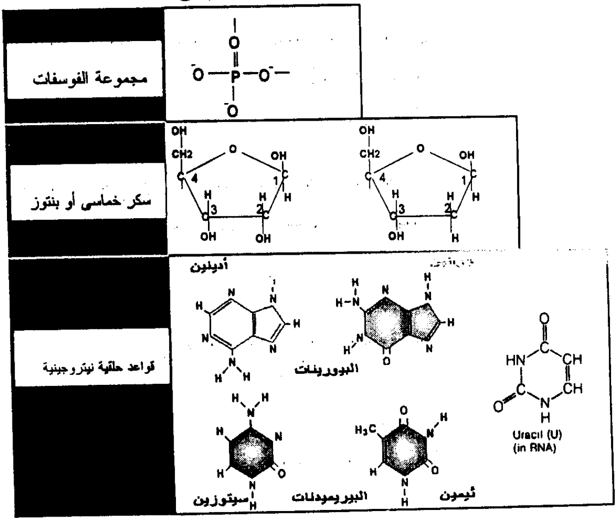


Fig (2): معادلات تكوين مكونات الأحماض الأمينية، عند وجود سكر البنتوز (خماسى) فى النيوكليوتيدات أو الأحماض النووية فإنّ ذرات الكربون الخمسة ترقم ١،٢،٣،٤،٥على التوالى لتميزها عن ذرات الكربون الموجودة فى القواعد

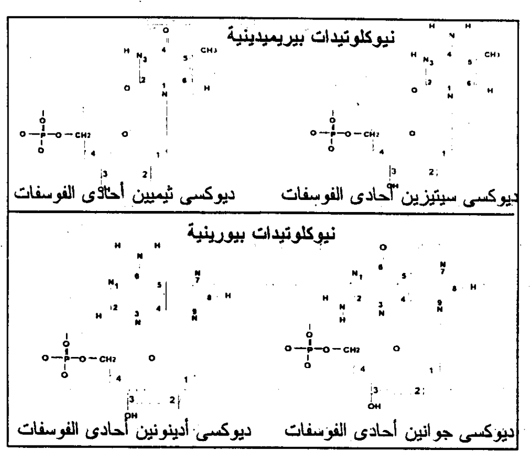


Fig (3): تركيب الديوكسى نيوكيوتيد الأربعة الشائعة فى DNA ويحتوى RNA على ريبونيوكليوتيدات متشابهة والتى تشتمل على البيرميدات يوراسيل وسيتوسين والبيورينات وادينين وجوانين

وقد نالا عليها جائزة نوبل فى علم وظائف الأعضاء والطبّ فى عام ١٩٦٢.

وعند انقسام الخليَّة ينفصل الحلزون إلى اثنين ثم يقوم كل واحــد باستنســاخ حلزوناً آخر كالذى انفصل عنه، وعلى ذلك تظل الصِّفات الوراثيَّة فى كل خليَّــة صورة طبق الأصل للخليَّة الأخرى.

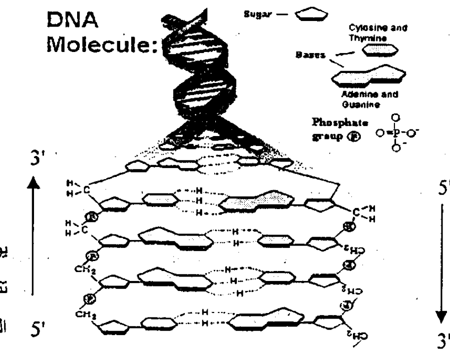
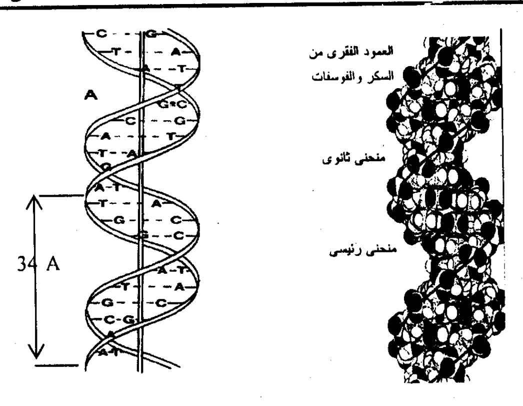


Fig (4): التركيب الجزيني لـ DNA الذي يوضح التركيب الأساسى للأعمدة الفقارية التي تتكون من السكر والفسفور في سلسلة عديد النيوكليوتيدات وطبيعتهما ذات الاتجاه المتضاد.



(5) Fig: رسم تخطيطي (على اليسار) ونموذج للمسافات المملوءة (على اليمين) التي أظهرها نموذج واطسون وكريك لتركيب الحلزون المزدوج في DNA.

الشفرة الوراثيَّة:

فإذا عرفنا أن هناك ٢٠ حامضاً أمينيًّا تدخل فى تركيب كل البروتينات على اختلاف اسمائها و أنواعها لأمكننا أن نتصور كيف أنَّ الجينات يُمكن أن تُختزل هى الأخرى إلى عشرين ترتيبا لمختلف الأحماض الأمينيَّة داخل جُزئ الحامض النوويّ، وهذا هو ما يُسمَّى بالشفرة الوراثيَّة.

تُختزن المعلومات الوراثيَّة داخل جُزئ الحامض النوويّ فى صُورة شفرة ثُلاثيَّة بمعنى أنَّ وجُود ٣ قواعد تعنى تركيب حامض أمينى واحد، وتُسمَّى الشفرة الثُلاثيَّة للنيوكلتيدات هذه بالكودون Codon، وتنتقل المعلومات المختزنة فى الشفرة الوراثيَّة من الحامض النوويّ المكوِّن للجينات إلى نوع خاص من الحامض النوويّ الرِّيبوزىّ يُسمَّى بالحامض الرِّيبوزىّ المُرسِل Messenger RNA .Fig.(6)

وتُسمَّى عمليَّة نقل المعلومات من جُزيئات الحامض النوويّ الرِّيبوزىّ الرسول باسم عمليَّة النسخ Transcription. ويُوجد فى السيتوبلازم نوعان آخران من الحامض النوويّ الرِّيبوزىّ الرِّيبوسوميّ و الناقل).

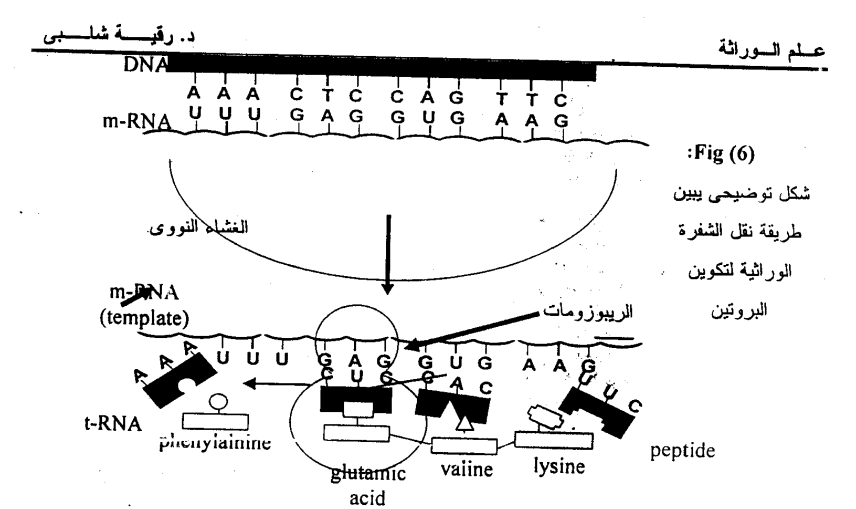


Fig (6): شكل توضيحى يبين طريقة نقل الشفرة الوراثية لتكوين البروتين

العوامل المُسيطرة على عمليَّة تَكْوين البروتين:

الجينات التركيبيَّة :

فى عام ١٩٦١ أمكن للعالمين جاكوب ومونود تقسيم الجينات إلـــى جينـــات مُنفِّذة وجينات مُنظِّمة تُنظِّم عملَ الجينات المُنفِّذة:(7).Fig ، ويكـــون فـــى قـــدرة الجينات المُنظِّمة إفراز مادَّة تُسمَّى بالمُثبِّط تمنع الجينات المُنفذة من العمل، وعلى هذا فإن الجين المُنظِّم يكون بمثابة مُفتاح النور الذى إذا أُديـــر يُعطـــى الضـــوْء الأخضر للجين المُنفذ لتركيب الإنزيم المطلوب، وإذا لم يكن الجسم فى حاجة إلى هذا الإنزيم أدار الجين المُنظِّم المُفتاح ليمنع الجين المُنفذ من تركيب هذا الإنزيم.

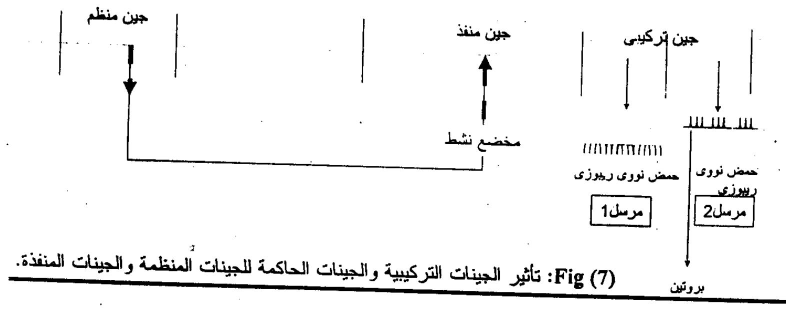


Fig (7): تأثير الجينات التركيبية والجينات الحاكمة للجينات المنظمة والجينات المنفذة.

دورة حياة الخليَّة

Cell Cycle

يحتاج النموّ إلى زيادة فى كتلة الخلايا وتضاعُف المادّة الوراثيّـــة وانقســام يضمن أن نواة كل خليَّة يصل لها مجموعة مُتساوية من المادّة الوراثيّـــة ليؤكـــد المُحافظة على خط الخليَّة، هذه الخطوط تحدُث فى نظام مُرتّب خلال دوْرة حياة الخليَّة.

فمُعظم وقت حياة الخليَّة تقْضيه فى المرحلة البينيَّة وهى مرحلـــة مــا بــين انقساميْن متتاليَيْن للخليَّة، وفى هذ المرحلة تكون الخليَّة فى حالة نشـــاط حيــوىّ وفسيولوجيّ مستمرحيث تنمو وتقوم بتخليق مُعظم البروتينات والمواد اللازمة لها، لكنها أيضاً تكون فى حالة سكون بالنسْبَة للانقسام الخلوىّ، وتنقسم المرحلة البينيَّة إلى فترتيْن أو مرحلتيْن هما:

أ- **فترة التركيب (S-phase or Synthesis)**: أو ما يعرف بمرحلة البناء (s) وفيها تتضاعُف المادّة الوراثيّة (أىّ تَضاعُف للحـــامض النووىّ DNA)، كما تتضاعَف أيضاً وفـــى نفـــس الوقـــت بـــاقى مكوِّنات الكروموسوم الأخرى، وتستمرُ هذه الفتـــرة لمـــدة تســـع ساعات، وبعد اكتمال عملية النسخ تظهر هذه التركيبات المُضاعَفة فيما يعرف باسم أزواج الكروماتيدات الشقيقة وتحتوى كلٌ منها على نسختين مُتطابقتيْن من الحمض النووىّ (DNA).

ب- **فترة الفجوة (G-phase or Gap)**: وتتضمَّن هذه الفتـــرة فـــى داخلها فترتين هما:

١- فترة ما بعد التركيب G2 (Second gap phase): تـدخل الخليَّة فى مرحلة النموّ الثانية والّتى تسمَّى G2، وهذه المرحلـــة

الَّتى تلى بناء الـــ DNA تحتاج إلى أربع ساعات وتستمر حتى بداية الانقسام الميتوزىّ (M) الذى يحتاج إلى ســاعة واحــدة، وخلال الانقسام الميتوزىّ تنفصل أزواج الكروماتيدات الشــقيقة وتذهب كلّ واحدة إلى خليَّة من الخليَّتيْن البنويَّتيْن وفــى هــذه الفترة تتهيَّأ الخلايا للانقسام حيث يــتمُّ فيهــا تشــكيل الخيــوط المغزليَّة وتكْوين بعض التّراكيب الّتى لها أهميَّة فــى انقســام الخليَّة، كما تحدُث زيادة فى تخليق البروتينات كخطــوة أخيــرة لتهيئة الخليَّة للانقسام، وعند اكتمال فترة ما بعد التركيــب G2 تبدأ مباشرة عمليَّة الانقسام الميتوزىّ ولذا فإن هذه الفترة تقع ما بين فترة التركيب وقبْل بداية الانقسام غير المُباشــر، وبالتــالىّ فتعَاقب فترات المرحلة البينية يبدأ بـــ G1 ثم S وينتهى بـــ G2 .Fig. (8).

٢- فترة ما قبْل التركيب G1: وهذه الفترة تقع بعــد الانقســام الميتوزىّ (الانقسام الغيْر مباشر) وقبْل بداية فترة التركيــب S-phase، وفى الخلايا الّتى تتطلّب دوْرة حياتهــا الكاملــة ٢٤ ساعة فإن المرْحلة G1 تحتاج إلى العَشر ساعات الأولى، وهذه الفترة تُعتَبر فترة نموٍّ حيث تكون الخلايا الناتجة مــن الانقســام صغيرة الحجم، كما يحدُث في هذه الفتــرة زيــادة فــي نشــاط الإنزيمات اللّازمة لتخْليق الحامض النوويّ DNA، (يحتمل أن تنقسم الخليَّة وتستكمل دوراتها).

أمَّا بالنسْبَة للخلايا الّتى لا تُتمِّم دَوْرتهــا Non-cycling cells فعادة ما تبقى فى مرحلة G_0 (وهى تعادل مرحلة G1) ولاتدخل فى مرحلة الـــ S-phase، وتجدُر الإشارة هنا إلى أن عدداً من المواد الكيميائيَّة يتكوَّن فى هذه الفترة وهذه الموادُّ هــى الّتــى تُنشط أو تمنع فترة التركيب أو بمعْنى آخر تتحكم فى دورة حياة الخلية، ولهذا ففى هذه الفترة يتحدَّد ما إذا كانت الخليَّــة ســوف

تنقسم أم لا، وبالتالىّ فلو استطاع العُلماء الانتهاء مــن معرفــة طبيعة الموادّ الكيميائيَّة التى تتكوَّن فى هذه الفترة لكــان لــذلك أهميَّة كبيرة فى بدء السيطرة على مرَض السرطان الذى تنقســم فيه الخلايا بغير انتظام وبدون ضوابط (9) .Fig .

Fig (8): رسم تخطيطى يوضح مراحل دورة خلية نموذجية من خلايا الثدييات بعد تنميتها فى مزرعة أنسجة لفترة جيل مدتها ٢٤ ساعة.

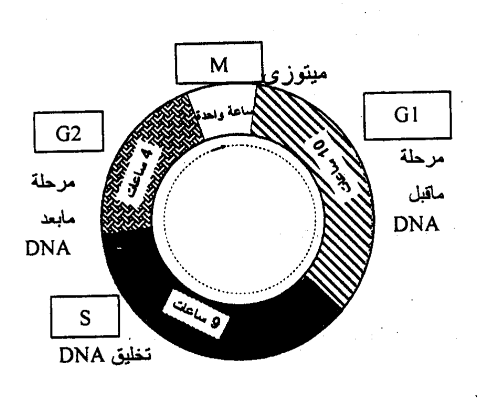
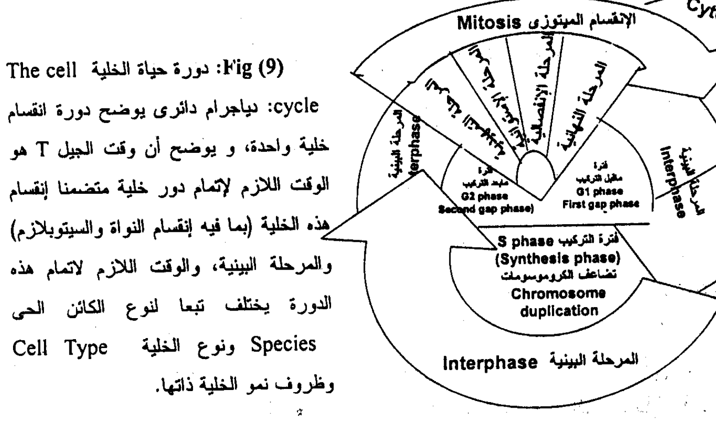


Fig (9): دورة حياة الخلية The cell cycle: دياجرام دائرى يوضح دورة انقسام خلية واحدة، و يوضح أن وقت الجيل T هو الوقت اللازم لإتمام دور خلية متضمنا إنقسام هذه الخلية (بما فيه إنقسام النواة والسيتوبلازم) والمرحلة البينية، والوقت اللازم لاتمام هذه الدورة يختلف تبعا لنوع الكائن الحى Species ونوع الخلية Cell Type وظروف نمو الخلية ذاتها.



الانقسام الميتوزىّ:

عُرفتْ تفاصيل التكاثُر الخلوىّ فى الخلايا الحيوانيَّة فى الجزء الأخيــر مــن القرن التاسع عشر بواسطة العالم الثر فلمنج، وقد وجــد أنــه تحــدُث عمليَّتــان مرتبطتان بانقسام الخلية؛ الأولى هى عملية انقسام نووى أىّ انقسام النواة والثانية هى عملية السيتوكينيزيز أىّ انقسام السيتوبلازْم، وهى تشــمل التغيــرات فــى سيتوبلازْم الخليَّة والّتى تتضمَّن انقسام الخليَّة ذاتها، وفى الخلايا الحيوانيــة ذات الجدار المرن يحدُث الانقسام السيتوبلازْمىّ بحدوث اختناق يقترب من الجــانبين حتى تنفصل الخليَّتان البنويَّتان فى النهاية، وفى الخلايا النباتيَّة ذات الجُدُر الصلبة تتكوَّن صفيحة وسيطة بين الخليَّتيْن البنويَّتيْن حيث تترسب طبقات السليلوز علــى جانبىّ الصفيحة الوسطيَّة.

يتضح ممّا سبق أن كلّ انقسام خلوىّ (نووىّ وسيتوبلازْمىّ) عبــارة عــن عمليَّة مستمرَّة من وقت أول مُشاهَدة تدلّ على أن الخليَّة بدأت فى الانقسام حتــى تمام إكتمال الخلايا البنويَّة وتكون مراحل الانقسام النووىّ والسيتوبلازْمىّ مميَّــزة مُتَناسقة، وتستغرق المراحل جميعها ما بين ساعات قليلة إلى عــدَّة أيَّــام وذلــك باختلاف الكائنات والظروف البيئيَّة.

ولقد أُعطيت الأسماء: "البينىّ" (بين الانقسامات) و"التمهيــدىّ" و"الإســتوائىّ" و"الإنفصالىّ" و"النهائىّ" للمراحل المُختلفة للدَّوْرة الميتوزيــة المســتمرَّة لتســهيل وصف التغيُّرات الّتى تحدُث، والدوران التمهيدىّ والنهائىّ من الانقسام الميتوزىّ عادةً ما تكون طويلة ومعقَّدة بينما الدوران الإستوائىّ والإنفصالىّ عادة ما تكــون قصيرة.

وتُلاحَظ أوّل مُؤشّرات قُرْب حُدوث الانقسام الميتوزىّ فى خلايــا الحيــوان داخل سيتوبلازْم الخليَّة، ففى الطَّور البينّىّ تبدأ منطقة السيتوبلازْم المُحتَوية علــى السنتريول(عُضيّة تكاثريّه) فى التضاعف ومن هنا يبــدأ الانقســام، حيــث يبــدأ السنتريول فى تكوين الجهاز الميتوزىّ المُشتمل على الأشعَّة Aster وهو عبــارة

عن خيوط دقيقة تُسمَّى خيوط المغزل.

وفى **الدور التمهيدىّ المُبكِّر** تنفصل السنتريولات البنويَّة وتبدأ الكروماتيـدات الشقيقة والمكوَّنة من خيوط رفيعة من الــ DNA والغير مُتحلْزنة فى التَحلْـزُن وتقْصُر حتى تتضح معالمها.

وفى **الطَّور التمهيدىّ المتأخِّر** تكـون الكروماتيـدتان الشـقيقتان فـى كـلّ كروموسوم متصلتين معاً فى منطقة تُسمَّى بالسنترومير أو منطقة الاختناق الأولى حيث يُوجد مكان اتصال خيوط المِغزل، ويختفى الغشاء النووىّ والنويَّـة، وهـى مكان وجُود جينات الحمض النووىّ RNA الرَّيبوسومىّ، وفى نهاية هذه المرحلة تكون كلّ من الكروماتيدتين الشقيقتين متّصلة بخيوط المغزل عنـد السـنترومير وبالتالى يُصبح فَرْدَىْ كلّ كروماتيدتين شقيقتين متصلاً بقطب مختلف من قطبـى المغزل إلا أن السنتروميرات تبقى متصلة معاً.

أمَّا فى **الطَّور الإستوائى** حيث تكون الكروماتيدات مُتحلْزنة بإحكام ومتميِّـزة ممَّا يسْهُل معه عدُّ الكروموسومات وإجراء المُقارَنات التركيبيَّـة وتكـون أذْرُع الكروماتيدات الشقيقة مُمْتدَّة من السنترومير ولكنها تبقى متصـلة معـاً بواسـطة السنتروميرات حتى بداية الطَّور الانفصالىّ.

وفى **الطَّور الانفصالىّ** يحدث الانفصال وتكون كلّ كروماتيدة مُحتَوية علـى السنترومير الخاصّ بها وتصبح كروموسوماً، وتأخـذ كروموسـومات الطَّـور الانفصالىّ فى الازدياد نسبيا فى الطول، وذلك بواسطةإسترْخاء الحلْزنـة التـى كانت موجُودة فى الطَّور الاستوائى، ثم تتجه إلى قطبىّ الخليَّة (Fig.(10.وهكـذا فإن الانقسام الميتوزىّ يضمن أن كلّ خليَّة بنويَّة تحتوى على نفـس المعلومـات الوراثيَّة كما كانت فى الخليَّة الأم.

وخلال **الطَّور النهائى**، يُعاد تَكْوين الغُلاف النووىّ حول كـلّ نـواة بَنويَّـة وتظْهر النويَّة من مكان خاص على كروموسوملت محددة حيث تُوجـد جينـات الحمْض النووىّ الرَّيبوسومىّ RNA.

الكروموسومات تتضاعف أثناء المرحلة البينيَّة:

Chromosomes Duplicate during Interphase:

أمَّا بالنسبَة للكروموسومات فهى تتكوَّن من الكروماتين Chromatin والذى يتكوَّن من مُعَقَّد الحامض النووىّ DNA والبروتين، وجُزَيئات الحامض النووىّ DNA هى التى تكوِّن الجينات Genes، وهذه الجينات تحتوى على كل كودونات الشفرة الوراثيَّة Genetic code اللاَّزمة لتخليق كل البروتينات التى تحتاجها الخليَّة، ويظهر الكروماتين داخل النواة على شكل شبكة من الخيوط والحبيبات الغير منتظمة فى الخلايا التى ليست فى حالة انقسام (**خلايا فى المرحلة البينية**)، وبالرَّغم من أن الكروماتين يظهر تحت الميكوسكوب بأنه غير منتظم إلا أنه فى الحقيقة عكس ذلك، فجزيئات الحامض النووىّ DNA طويلة ورفيعة ويصل طولها فى بعض الأحيان لأكثر من متر لو تم فردها، وهذه الجزيئات يجب أن تكون موجُودة فى النواة فى شكل منتظم بدرجة عالية جداً، لذلك فالكروماتين يرتب فى شكل تراكيب تسمَّى كروموسومات.

وعند انقسام الخليَّة تتضاعف الكروموسومات داخل النواة وكل نسخة من النسختين للكروموسومات تذهب إلى أحد الخليَّتين الجديدتين الناتجتين من الانقسام، ولذا فعندما تبدأ الخليَّة فى الانقسام نجد أن الحامض النووىّ DNA والبروتين المكونين للكروموسوم يصبحان مكثفين وملتفين بدرجة كبيرة، حيث يصبح الكروموسوم فى هذه الحالة أقصر واسمك ويُمكن رُؤيته بالميكروسكوب العادى .

ظاهرة إختلاف كميَّة المادَّة الوراثيَّة DNA: من البديهىّ بالطبع أن التركيب الوراثىّ يتفق مع التدرُّج للرُّقىّ حتى نصل بالإنسان كحيوان راقىّ، إلاَّ أننا نجد أن بعض البرْمائيَّات تفوق فى مُحتواها الوراثىّ ما يُوجد فى الإنسان فما معنى ذلك؟ ليس هناك تفسيرٌ علمىٌّ واضحٌ للإجابة على هذا السؤال ولكن هناك بعض الملحوظات مثل:

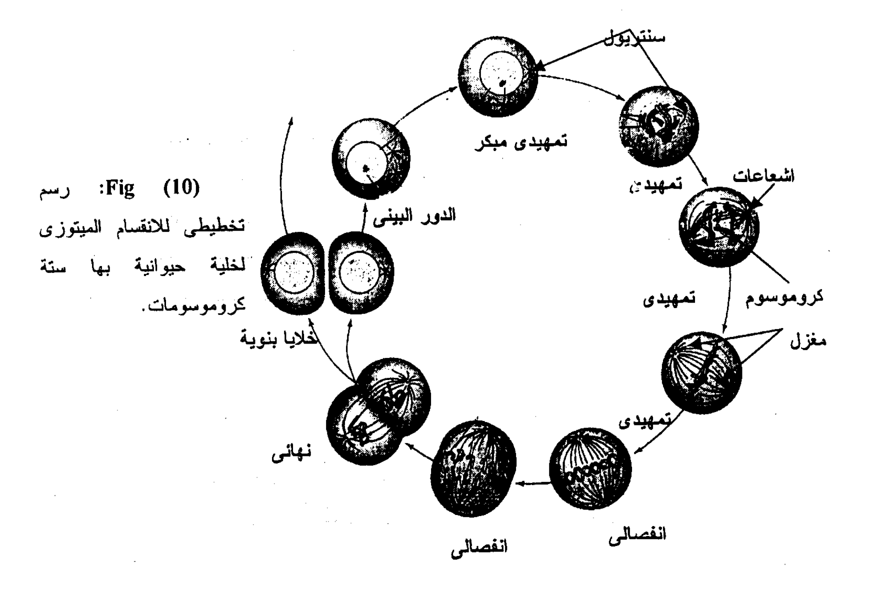


Fig (10): رسم تخطيطى للانقسام الميتوزى لخلية حيوانية بها ستة كروموسومات.

اكتشاف تأثير بعض الموادّ الكيمائيَّة والَّتى تعمـل علـى تضـاعُف المـادَّة الوراثيَّة دون انقسام الخلايا: فلقد أوْضحت الأبحاث أنه يحدُث تضاعُف نـووىّ (أوبمعنى آخر تضاعُف للمادَّة الوراثيَّة DNA داخل الخليَّة) كنتيجـة لتعـرُّض الكائن الحىّ لبعض الكيماويَّات الموجُودة فى البيئة المُحيطة به سواءَ كـان هـذا الكائن حيواناً أو نباتاً، وأيضاً فقد لاحظ العُلماء أن بعض الفيروسـات العملاقـة والَّتى تحتوى على كمٌّ كبيرٍ من المادَّة الوراثيَّة أكثر من تلك الموجُودة فى الحالات العاديَّة يرجع لوجُود بعض الكيماويَّات فى البيئة المُحيطة بها، ولعلّ هذا هو بداية الطريق الصَّحيح للكشف العلمىّ لزيادة المادَّة الوراثيَّة فى البرمائيَّات.

التوزيع الكيمائى المقارَن للمادَّة الوراثيَّة (نسبَة قواعد الـ G-C إلى الـ A-T): يُلاحظ أن المادَّة الوراثيَّة تتكوَّن من قواعد أساسيَّة هى (T-A & G-C) فإذا كانت المادَّة الوراثيَّة داخل خليَّة تحتوى على (A-T) بنسبَة ٧٥% مثلاً فإنها

نظرياً تحتوى على ٢٥ % (G-C)، وقد أثبتت الأبحاث أن هناك **علاقة بين نسْبَة الـ G-C** فى المادّة الوراثيّة ودرجة الرُقىّ، فالكائنات **الدّقيقة تحتوى على نسْبَة** من الـ G-C غير ثابتة وتكون فى حدود ٢٤- ٧٥% ولكن **فى الكائنات الرّاقية**، وجد أن هذه النسْبَة أقرب إلى الثّبات وتكون حوالى **٤٠% فقط**.

والسؤال الآن: لو أن هناك فرْدان لهما نفس النسْبَة الوراثيّة من الـ G-C هل يكون لهما نفس الطّول؟ والإجابة طبعاً "لا" ليس بالضرورة ..حيث أنّ صفة الشكل المظهرىّ تتأثّر بترتيب هذه القواعد، وتَساوى الكميَّة لا يَعنى بالضرورة أن لهما نفس الترتيب،، كما أن هناك عوامل أخرى تتدخّل فى إظهار صفة الشكل المظهرىّ (صفة الطّول مثلاً) مثل الحلْزنة السّالبة والموجبة والحلْزنة السّالبة الفائقة ...الخ حيث أن هذه العوامل لها أثرٌ أيضاً على تعبيرات الجين.

آليات التّوارث خارج النواة:

Extranuclear Inheritance Mechanisms:

الوراثة فى النطاق النووىّ أو الناتجة عن انقسام DNA نواة الخليَّة ترتبط بالكروموسومات داخل النواة وهذا النوع من التّوارث يُسمَّى وراثة نوويَّة (أو كروموسومية) ويمثّل هذا النوع من التّوارُث السّمة الغالبة فى الكائنات الحيَّة الرّاقية.

ولكن فى بعض الأحيان تجد أن بعض الصّفات لا ترتبط بالكروموسومات الموجُودة داخل النواة ولكن ترتبط بمادة وراثيّة موجُودة خارج النواة (فى السيتوبلازم)، وهذا النوع من التّوارث يُسمَّى الوراثة السيتوبلازميَّة أو الوراثة اللانوويَّة أو الوراثة اللاكروموسوميَّة أو الوراثة الأميَّة (ترتبط بالأم) أو الوراثة وحيدة الأبوَّة (ترتبط بأحد الأبوين) أو الوراثة اللامندليَّة، وهذا النوع من التّوارث موجُود بالطّبع فى الإنسان لكنه لم يُدْرَس بدرجة كافية ولكن دُرِس بتوسُّع فى الحيوانات والنباتات ونسوق هنا أحد الأمثلة على هذا النوع من التّوارث:

عامل اللبن: وُجد فى بعض الفئران أن بعض الإناث تُصاب بمرض سرطان الثدى وهذا المرض ينتقل من الأمهات إلى الأبناء عن طريق الرّضاعة فإذا حدث تلقيحٌ بين أبٍ سليم وأمٍّ مُصابة وتمَّت الرضاعة من الأم المُصابة فإنَّ النسل الناتج يكون كله مُصاب بسرطان الثدى وتستمرُ أعراض المرض فى الظهور، أمَّا إذا تمَّ تغذية (رضاعة النسل) الناتج من أمٍّ سليمة فإن أعراض المرض تبدأ فى التلاشى تدريجيا حتى تختفى تماماً، والعكس إذا تمَّ تغذية نسلٌ سليمٌ من أمٍّ مُصابة فتظهر عليه أعراض المرض، ممّا يدل على أن العوامل الوراثيَّة المسؤولة عن ظهور المرض توجد فى لبن الأم فقط وليس للذكر (الأبّ) تاثيرٌ فى ظهور المرض.

DNA فى الميتوكوندريا Mitochondrial DNA

تُعتَبر الميتوكوندريا هى المصدر الأساسىُ للطاقة فى الكائنات الرّاقية وهى تتَساوى فى الحجم مع البكتريا إلاَّ أنها تُوجد فقط فى الكائنات مميَّزة النواة ولها قدرة على التكاثر الذاتىّ وبدون تدخل للمادَّة الوراثيَّة الموجُودة فى النواة، وتحتوى الميتوكوندريا على جزء بسيط من الـ DNA يصل فى بعض الأحيان من ٠,٠٣% إلى ٠,٠٥% من إجمالى المادَّة الوراثيَّة الموجُودة فى الخليَّة.

وجديرٌ بالذِّكر أن التفريق بين الكائنات يتمُّ على أساس عدد الكروموسومات وإذا تساوى عدد الكروموسومات بين كائنين يتمُّ التقسيم على أساس المُحتوى الوراثىّ الكلّىّ من الـ DNA (Genomic DNA) وعلى الرَّغم من ذلك فقد يُوجد كائنات متشابهة فى كل ما سبق وبالتالىّ فإنَّ التقسيم يتم على أساس الـ DNA الموجُود فى الميتوكوندريا، وبمعنى آخر إذا تساوى عدد الكروموسومات بين كائنيْن فأنه يُمكن التقسيم على أساس المُحتوى الكلّى من الـ DNA أمَّا إذا تساوى أيضاً فى المُحتوى الكلّى من الـ DNA فليس هناك بديلٌ من التقسيم على أساس مُحتوى الميتوكوندريا من الـ DNA، وداخل الميتوكوندريا توجد بعض الجينات والّتى لها علاقةٌ كبيرةٌ بعمليَّة انتاج اللبن فى الثدييَّات وترجع هذه العمليَّة إلى أن الجينات المسؤولة عن عمليَّة التمثيل وإنتاج الطاقة ومركب الـ ATP تكون مرتبطة بالميتوكوندريا ومن ثم فلها علاقة كبيرة بإنتاج اللبن بْعد ذلك.

العلاقة بين الوراثة النوويَّة والوراثة اللانوويَّة (الأميَّة):

فى بعض الحالات تكون هناك علاقةٌ بين الوراثة السيتوبلازميَّة والوراثة داخل النواة، بمعنى أن ظهور الوراثة السيتوبلازميَّة (الشكل المظهرىّ للوراثة السيتوبلازميَّة) يتوقف على عامل وراثىٍّ داخل النواة (جين مُعَيَّن داخل النواة) أو ـ بكلمات أخرى ـ هناك جينات داخل النواة تؤثر على ظهور الوراثة السيتوبلازميَّة، ومن الأمثلة على ذلك البراميسيوم فهو حيوان أوَّلىّ يحتوى على سلالات قاتلة نظراً لإفرازها مادَّة البرامسين فى البيئة الَّتى تعيش فيها ممّا يؤدِّى لقتل الأفراد الحسَّاسة لهذه المادة، وهذه المادَّة القاتلة تُفرَز فى أجسام كابا الموجُودة فى السيتوبلازم، هذه الأجسام لا يُمكنها التَّكاثر إلا فى وجُود الجين k، الموجُود داخل النواة وبالتَّالىّ فإن ظهور صفة القَتْل فى البراميسيوم والتى منشأها السيتوبلازم يتوقَّف على وجُود الجين النووىّ K، والأخير لا يُمكنه تَخليق أجسام كابا فى فرد خالى من هذه الأجسام، ولكن يُمكنه فقط المحافظة على استمراريَّة تكاثر هذه الأجسام داخل السيتوبلازم وبالتَّالىّ فهذا يؤكد العلاقة بين الوراثة النوويَّة والوراثة السيتوبلازميَّة ويُمكن إيضاح ذلك بإجراء تلقيح بين أفراد كابا تحتوى على أجسام كابا (KK) وأفراد حسَّاسة kk ‎.Fig.(11)

الشَّكل المظهرىّ Phenotype:

الشَّكل المظهرىّ هو عبارة عن قياس للصِّفة محلّ الدِّراسة، ومن أمثلة ذلك قياس طول الإنسان أوالنبات أوقياس وزن الدَّجاجة أوقياس درجة لوْن الجلد أو قياس نسْبَة البروتين فى الفول السودانىّ مثلاً، ولذا فإن الشَّكل المظهرىّ إمَّا أن يكون لصفة كميَّة مثل الوزن أو لصفة وصفيَّة مثل لون العيْن أو لون حبة القمح، والشَّكل المظهرىّ لأىّ صفة يختلف فى الكائنات الحيَّة الرَّاقية عموماً (مثل طول جسم الإنسان أو لون زهرة البسلَّة ...الخ).

وترجع أسباب تبايُن (اختلاف) الشَّكل المظهرىّ إلى:

١- التوزيع العشوائىّ للكروموسومات أثناء الطَّور الانفصالىّ الأوَّل فى

الانقسام الميوزى.

٢- ظاهرة الإرتباط والعبور الّتى تحدُث فى الطّور الضامّ أثناء الطّور التمهيدىّ الأوّل فى الانقسام الميوزىّ.

٣- الإنعزالات المندلية وتعديلات القانون الثانى لمندل.

٤- بعض الأساليب الخاصّة بالاندماج الخلوىّ أو اندماج البروتوبلاست أو نقل المادّة الوراثيّة لخليّتيْن ليصبحا فى خليّةٍ واحدة فقط.

٥- مَزَارِع الأنسجة وهى من أهم النقاط الحديثة المُرتبطة بحدوث التّباين فى الكائنات الرّاقية.

٦- بعض أساليب الهندسة الوراثيّة وما يصاحبها من نقلٍ للجينات من كائن حى إلى كائن حى آخر.

KK
أفراد كاملة تحتوى على أجسام كابا
X
kk
أفراد حساس

النسل الناتج يتوقف على طول فترة التزاوج

فترة قصيرة لا تسمح بتبادل السيتوبلازم
يكون النسل خليط Kk

فترة طويلة تسمح بتبادل السيتوبلازم
تكون جميع أفراد النسل قاتلة Kk الجيل الأول

الجيل الثانى
Kk قاتل　　Kk حساس

تلقيح ذاتى
KK　Kk　kk
كلهم قاتلين

Fig (11): النسل الناتج فى الجيل الثانى كله قاتل لكن تتوقف عملية استمرارية القتل على وجود الجين النووى K فالأفراد ذات التركيبة الوراثية KK قاتلة وتستمر فى القتل نظرا لخلوها من الجين النووى k.

الكروموسومات والوراثة

فى الإنسان

Chromosomes and Heridty

in Human

لقد بُذلت محاولاتٌ عديدةٌ فى القرن التاسع عشر لتحديد العدد الكروموسوم فى خلايا الإنسان ، ولقد اقترب وينيوارتر Winiwarter فى عام ١٩١٢ من العـدد الحقيقىّ فأوضح أن فى الإنسان ٤٧ كروموسوم، وفى أوائل العشرينات بيَّن بينتر Painter أن العدد الكروموسوم هو ٤٨، ولقد ظل هذا الاعتقاد سـائداً لمـدّة ٣٠ عاما إلى أن جاء ليفان وتجيو Levan & Tjio فى عام ١٩٥٦ ليُثبتا عدم صحة هذا العدد، حيث إتبعا طرقاً حديثة ومحسنة لدراسة الكروموسومات مكنتهما مـن معرفة العدد الحقيقىّ للكروموسومات فى الإنسان وهو ٤٦ صبغياً ولقد أصـبحت الطُرُق المُستعمَلة تُجرَى فى جميع مُختبرات الخليَّة والوراثة فى العالم مع إجـراء تحسينات مُعيَّنة عليها.

الأنسجة الشائعة لدراسة كروموسومات الإنسان :

تُستعمَل عدَّة أنسجة لدراسة كروموسومات الإنسان ولكن أكثرها شيوعاً هو:

١-خلايا الدمّ (الكريَّات البيضاء).

٢- نخاع العظام.

٣- خلايا الجلد.

وأكثر هذه الطُرُق شيوعاً هى خلايا الدمّ حيث تُفصَل كريَّات الـدمّ البيضـاء ويُضاف إليها موادّ غذائيّة Medium تحتوى على مادّة مُستخلصة مـن حبَّـات

الفاصوليا الحمراء، Phytohemagglutinin هذه المادّة تُنشّط كريّات الدمّ البيضاء وتدفعها في اتجاه الانقسام، وتزرع هذه الخلايا بعد ذلك في درجة حرارة ٣٧c لمدّة ٣ أيّام في ظروف معقمة حيث تأخذ الخلايا فرصتها في الانقسام، وقبل نهاية الثلاث أيّام بساعتين تضاف مادّة الكولشيسين (Colchicine) وهي عبارة عن مادّة عضويّة تستخدم لعلاج مرض النقرس (داء الملوك) ولها القدرة على وقف الانقسام في المرحلة الاستوائيّة عن طريق إحباط تكوين الخيوط المغزليّة، ممّا يجعل الكروموسومات في هذه الحالة أكثر انقباضاً وبالتاليّ أكثر وضوحاً.

وبعد ساعة يُضاف محلولٌ ملحيٌ مخفّفٌ من شأنه أن يعمل على انتفاخ الخلايا ويساعد على انتشار الكروموسومات حتى يَسْهُل للفاحص عدّها، ثم يوضع بعد ذلك إحدى الصبغات وعلى الأخص صبغة جيمسة Giemsa، ثم يتمُ بعد ذلك تصوير الكروموسومات المُنتشرة بواسطة ميكروسكوب عالي الكفاءة، ثم تُقطّع صورة كل كروموسوم على حدَه وتُجمَّع الأزواج المتشابهة ثم تُرقّم من ١ إلى ٢٢ وتُقسّم إلى ٧ مجموعات حَسَب الطول وموضع السنترومير، من (A-G) مُضافاً إليهم الأزواج الجنسيَّة، وتُعرَف هذه النتيجة بالكاريوتايب (Karyotype) Fig. 12.

تركيب كروموسوم الكائنات حقيقيّة (مميّزة) النواة

إن كثيراً من معلوماتنا حول تركيب وميكانيكيَّة تناسُخ الـ DNA قد أتَتْ من الدّراسة على الكائنات أوليَّة النواة، ويرجع السبب في ذلك إلى أنها أقلُ تعقيداً من الناحية الوراثيَّة والبيوكيمائيَّة عن الكائنات حقيقيَّة النواة.

والكائنات أوليَّة النواة هي كائنات أُحاديَّة المجموعة الكروموسوميَّة أيّ تحتوي على مجموعة واحدة فقط من الجينات، وعلى العكس من ذلك فإن مُعظم الحيوانات الرّاقية وكثير من النباتات الرّاقية تكون ثُنائيَّة المجموعة حيث تملُك مجموعتيْن كاملتيْن من الجينات واحدةٌ من كلٌ واحد من الأبوين.

وأصغرُ فيروسات الـ RNA المعروفة تملُك ثلاث جينات فقط، وأصغر

الفيروسات المُحتوية على DNA تملُك ٩-١١ جين، وقد أصبح معروفاً الآن تتابُع النيوكلوتيدات الكامل للفيروسات، وتملُك البكتريا مثـل بكتريـا الــ E. coli ٣٠٠٠-٤٠٠٠ جين ويُوجد مُعظمها فى جُزئ مُفرد من الــ DNA، بينما تملُـك الكائنات حقيقيَّة النواة عدداً أكبر من الجينات قد يصل إلى ٢-١٠ أضـعاف مـا يُوجد فى بكتريا القولون E. coli وكميَّات أكبر بكثير من الــ DNA.

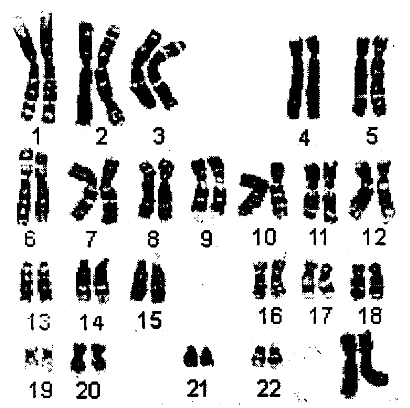


Fig (12). كاريوتايب لعينة دم من سيدة طبيعية

ولعلَّه من أهمّ التحدِّيات الَّتى تواجه عُلماء الوراثة حالياً هى استكمال معرفـة وظيفة أو وظائف هذا العدد الهائل والزائد من الجينات،إن الكائنات حقيقيَّة النواة لا تحتوى فقط على كميَّات من الــ DNA أكبر بكثير ممّا فى الكائنات أوليَّة النـواة ولكنها تتميَّز أيضاً بأن هذا الــ DNA يتجمَّع فى عدَّة كرموسـومات وأن كـل كروموسوم يتواجد فى نسختين (ثنائى المجموعة) أو أكثر (عديـدة المجموعـة)، ومن المعروف الآن أن الهيئة الكروموسوميَّة الأحاديَّة (الجينـوم) فـى الإنسـان تحتوى على حوالى ١٠٠٠ مم من الــ DNA (أو حوالى ٢٠٠٠ مم لكل خليَّـة ثنائيَّة المجموعة الكروموسوميَّة) يوزَّع هذا المتر الطوليّ للــ DNA بالطبع بين ٢٣ كروموسوم مختلفين فى الحجم والشكل ويحتوى كل كرموسوم علي ١٥-٨٥ مم من الــ DNA،

وحتى وقت قريب لم تكن هناك معلومات كافيةً عن كيفيَّة ترتيب هذه الكميَّـــة من الـــ DNA فى الكروموسومات، هل هناك جُزئ واحد من الـــ DNA لكـلّ كروموسوم كماٍ فى الكائنات أوليَّة النواة أم أنه يُوجد جُزيئات عديـــدة مـــن الـــ DNA فى كلِ كروموسومٍ؟ وإذا ما كانت عدَّة جُزيئات فكيف يتمُّ ترتيبهم بالنسْبَة لبعضهم البعض؟ كيف يتكثّـف ٨٥مـــم (٨٥٠٠٠) مـــن الـــ DNA لأكبـــر كروموسومات الإنسان فى طور الوضع المتوسّط من الانقسام الميتـــوزىّ حيـــث يصل قطر الكروموسوم إلى حوالى ٠,٥ ميكرون وطوله إلى ١٠ ميكرون؟

إلا أنه فى الآونة الأخيرة وباســـتخدامِ طُـــرق التحليـــل الكيميـــائىّ الدقيقـــة والميكروسكوب الإلكترونى ودراسات تشتت أشعَّة X على الكروماتين المعـــزول (معقَّد من الـــ DNA والبروتين الكروموسومىّ ومكوِّنات أخرى كروموســـوميَّة معزولة من النواة) أمْكَن الحصول على إطار لعمل مُحْكَم قد أعطى صورةً دقيقـــةً لتركيب الكروموسومات فى الكائنات مميَّزة النواة.

التركيب الكيميائىّ للكروموسومات:

عند عزل الكروماتين من النواة فى الـــدور البيْنـــىّ فإنـــه لا يُمكـــن تمييـــز الكروموسومات بصـــورة فرديَّـــة ولكـــن يُلاحَـــظ تجمعـــاً غيـــر مُنـــتظم مـــن النيوكليوبروتين، ولقد أوضح التحليل الكيميائىّ للكروماتين المعزول أنه يشـــتمل أساساً على الـــ DNA وبروتينات وكمية ضئيلة من الـــ RNA، أمَّا البروتينات فهى تنقسم إلى نوعين رئيسيين (١) بروتينات قاعديَّة (تحمل شحنة موجَبة عنـــد الـــ pH المُتعادل وتسمَّى بالهستونات (٢) ومجموعة غير مُتجانسة من البروتينات الحامضيَّة غالباً (محملة بشـــحنة ســـالبة) ويطلـــق عليهـــا عامَّـــةً البروتينـــات الكروموسوميَّة غير الهستونيَّة(Fig.(13.

والهستونات تلعب دوراً رئيسيا فى تركيب الكرومـــاتين، فهـــى توجـــد فـــى كروماتين جميع الكائنات الرَّاقية حقيقيَّة النواة بكميَّات مُكافئة لكميَّات الـــ DNA (وزنية)، وتحتوى الهستونات فى جميع النباتات الرَّاقية والحيوانات على خمســـة أنواع رئيسية ويطلق عليها (H4,H3,H2b,H2a and HI) على التوالى، وهـــى

موجُودة فى جميع طُرُز الخلايا فيما عدا بعض الحيوانات المنويَّة حيث تُستَبْدل بأنواع أخرى من البروتينات القاعديَّة الصَّغيرة تعرف بالبروتامينات.

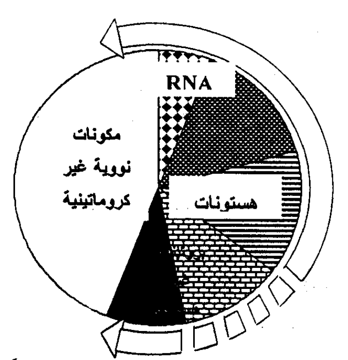


Fig (13): تركيب كروماتين الكائنات مميزة النواة كجزء من المحتوى النووى الكلى، يكون التقدير للمحتوى من البروتين غير الهستونى متغيرا تبعا لطرق الفصل وطرز الخلايا المستخدمة.

تكون نسَب الهستونات الخمسة تقريباً بالمول وهى تُكوِّن "تركيب مُعقَّد خاص" مع الــ DNA ممّا يؤدِّى إلى انتاج الوحدات التركيبيَّة الأساسية للكروماتين، وتظهر هذه الوحدات الصَّغيرة (حوالى ١١٠ أن جستروم فى القطر و٦٠ أن جستروم فى الارتفاع) فى صورة حُبيبات بيضاويَّة تعرف بالنيوكليوسومات، ولم يحدُث تغيُّر للهستونات أثناء عمليَّة التطوُّر فأربعة من هذه الخمس هستونات تتشابه بدرجة كبيرة جداً فى كلّ الكائنات حقيقيَّة النواة، وتتشابه البروتينات مع الأحماض النوويَّة فى كونها جُزيئات كبيرة مُركَّبة من عدد كبير من الوحدات البنائيَّة والّتى ترتبط معاً لتعطى عديد الببتيد الطّويل، وتُسمَّى الوحدات البنائيَّة فى حالة البروتينات بالأحماض الأمينيَّة وعددها ٢٠ حامضاً وتتكوَّن منها جميع أنواع البروتينات، مُعظم هذه الأحماض الأمينيَّة متعادلة الشحنة أىّ أنها لا تحمل شحنة عند نقطة pH المتعادلة، بينما عددٌ قليلٌ منها حامضيّ، والهستونات من البروتينات القاعدية لإنها تحتوى على ٢٠-٣٠% أرجنين وليسين وهما حامضيْن قاعديَّيْن يحملان شحنة موجبة.

تركيب النيوكليوسوم:

عند عزل الكروماتين وفحصه بالميكروسوب الإليكترونى وجد أنه يتكون من سلسلة من الحبيبات البيضاويَّة حوالى ١١٠ أنجستروم فى القطر، ٦٠ أنجسـتروم فى الارتفاع متصلة بواسطة خيوط رفيعة. وقد تبيَّن أن قطَعاً مـن الـــ DNA بطول ١٤٦ نيوكليوتيدة تكون محميَّة بطريقة ما من مُهاجَمـة بعـض أنزيمـات التحلل(14).Fig.

التركيب الكامل لوحدة الكروماتين الصَّغيرة يشْتَمل على لبّ النيوكلوسوم والـــ DNA الرابط وجُزئ واحد من الهستون HI والبروتينات الكروموسـومية غيـر الهستونية المُرتبطة.

a
١١٠ أنجستروم
خيط
هستون
ثمانية من الهستونات
b
DNA

Fig (14): تركيب لب النيوكلوسوم
(a)والدور الهستون H1 في تثبيت دورتين كاملتين للـ DNA الفائق التحلزن حول التركيب الثماني للهستونات (b) . يتكون لب النيكلوسوم من ١٤٦ زوج نيكلوتيدي من الـ DNA يلتف على السطح الثماني للهستونات (جزيئان من كل من H4, H3, H2b,H2a) حيث ينتج التركيب البيضاوي.

الطَفَرات الكروموسوميَّة

Chromosomal Mutations

الشذوذ الكروموسومىّ

Chromosomal Aberrations

الطَفَرات الكروموسوميَّة تعنى التغيُّر فى تركيب الكروموسوم أو التغيُّر فى عدد الكروموسومات نفسها، وهذه الطَفَرات تؤثر على كلاً من الخلايا مميَّزة النواة Eukaryotes والخلايا غير مميَّزة النواة Prokaryotes مثلها فى ذلك مثل الفيروسات.

وارتباط الخلل الوراثىّ بالتغيُّر فى تركيب أو عدد الكروموسومات يدلك على أنه ليس كلّ أنواع الخلل الوراثىّ ناتج من طَفْرة فى جين واحد مفرد، ولكن يُمكن أن يأتى من تغيُّر فى تركيب أو عدد الكروموسومات (لاحظ أن الكروموسومات يطلق عليها الكروموسومات).

ودراسة الكروموسومات العادية والكروموسومات الطَّافرة وسلوك كلاً منهما يطلق عليه علم الموروثات الخلوية Cytogenetics، وسوف نتعرف على النماذج المُختلفة من الطَفَرات الكروموسوميَّة فى الخلايا مميَّزة النواة، وبعض أمراض التى تصيب الإنسان نتيجة الطَفَرات الكروموسوميَّة.

أنواع الطَفَرات الكروموسوميَّة:

Types of Chromosomal Mutations:

Chromosomal mutation (or الطَفَرات الكروموسوميَّة chromosoamal aberrations) هى عبارة عن اختلاف عن الوضع الطبيعىّ فى الـ Wild-type، وهذا الاختلاف إمَّا أن يشمل واحدا أو أكثر من

الكروموسومات الجسمية المتشابهة أو من الكروموسومات الجنسية، و هذا الشذوذ الكروموسومى إما أن يكون شذوذاً فى تركيب الكروموسوم أو فى عدد الكروموسومات، والطَفَرات الكروموسوميَّة تظهر فى البكتريا والبدائيات والخلايا مميَّزة النواة تلقائيا أو يُمكن استحداثها عن طريق بعض الكيماويات أو التعريض للإشعاع، ويُمكن التعرف على الطَفَرات الكروموسوميَّة عن طريق التحليل الوراثىّ Genetic analysis (أىّ عن طريق معرفة التغيُّر فى ترتيب الجينات)، وفى الخلايا مميَّزة النواة يُمكن التعرف على الطَفَرات الكروموسوميَّة عن طريق الفحص الميكروسكوبى أثناء عمليَّات الانقسام الميوزى أو الميتوزىّ.

ونحن جميعاً نأخذ انطباع أن التناسل فى الإنسان عادة ما يحدُث بدون مشاكل تؤثر على عدد الكروموسومات أو تركيب الكروموسومات، وهذا ما نلاحظه فى أن مُعظم الأشخاص طبيعيون، ولكنَّ الحقيقة غير ذلك على الإطلاق فالطَفَرات الكروموسوميَّة تحدُث بنسبَة عالية أكثر ممّا نتخيل، فمُعظم حالات الإجهاض Abortion وحالات موت الجنين Stillbirths ناتجة عن طَفَرات كروموسومية، فقد أثبتت الدِّراسات أن نصف حالات الإجهاض سببها طَفَرات كروموسومية تلقائيَّة، وأن هناك طَفَرات كروموسومية واضحة تقدر بحوالى ٦ فى الألف فى المواليد وان حوالى ١١% من حالات ضعف الخصوبة عند الرِّجال وحوالى ٦% من حالات التخلف العقلى ناتجة من طَفَرات كروموسومية، وبالتالىّ فان الدِّراسات والبحوث تؤكد أن الطَفَرات الكروموسوميَّة تحدُث بنسبَة لا يستهان بها وهى المسببة لتطوُّر بعض الأمراض.

التغيُّرات فى الكروموسومات الذاتيَّة (الجسميَّة):

هناك أمراضٌ مُعيَّنة فى الإنسان مرتبطةٌ بتغيُّرات خاصَّة وغير طبيعيَّة فى الكروموسومات، وقد تحدُث هذه التغيُّرات فى الكروموسومات الجنسيَّة أو الكروموسومات الذاتيَّة (الجسميَّة)، وقد تكون هذه التغيُّرات عدديَّة (Numerical) أو تركيبيَّة (Structural).

أولا: التغيُّرات الكروموسوميَّة العددية :

Numerical Chromosomal aberrations

تعنى كَسْب أو فُقْدان واحد أواثنين من الكروموسومات، ويُعرف هذا التغيُّـــر بـــ Aneuplidy وأحيانا تعنى كسْب مجموعة كاملة وحينئذٍ يُسمَّى هـــذا التغيُّـــر بالتضاعُف الكروموسوم (Polyploidy)، وتحتوى خلايا التّضاعُف الكروموسوم على ٦٩ صبغيًا (3N) بدلاً من ٤٦ أو على الأعـــداد المُتضــاعفَة مـــن العـــدد الضعفى 2N (4N,8N.. etc.)،

توالـــد (أو نشـــوء) عـــدم تســـاوى الكروموســـومات Generation of Aneuploidy والتغيُّر فى عدد الكروموسومات يُمكن أن يحدُث فـــى كـــلاً مـــن الكائنات مزدوجة الكروموسومات والكائنات مفردة الكروموسومات، والتحام واحد أو أكثر من الكروموسومات أثناء الانقسام الميوزى الأوّل Meiosis I أو الثـــانى Meiosis II هو المسبب الرئيسى لإنتاج جاميطات بها العدد الغير طبيعىّ مـــن الكروموسومات، وإختلاف عدد الكروموسومات فى الخليَّـــة أو الكـــائن الحيـــى يتضمن:

١- الغير متساوى الكروموسومات Aneuploidy: وفى هذا يكـــون هنـــاك اختلاف فى واحد أو إثنين أو أكثر فى العدد الكلّـــى للكروموســـومات سواء بالزّيادة أو النقصان عـــن العـــدد الزوجـــى الطبيعـــىّ، والـــ Aneuploidy يُمكن أن يحدُث من فقد كروموســـومات مفـــردة فـــى الانقسام الميوزى، أو قد يحدُث فى حالات نادرة جداً أثنـــاء الانقســـام الميتوزىّ، ومُعظم حالات الـــ Aneuploidy فـــى الكروموســـومات الجسميَّة تكون مُميتة في الحيوان، وبالتالىّ فهذه الحالة يـــتم التعـــرف عليها فى الثدييات غالباً فقط من حالات إجهاض الأجنة، وفى الكائنات ذات العدد الزوجى من الكروموسومات نجد هناك أربعة حالات مـــن الـــ Aneuploidy وهى:

- حالة نقــص زوج مــن الكروموســومات Nullisomy: الـــ Nullisomic cells هى الخليَّة التى يــنقص فيهــا زوج واحــد مــن الكروموسومات المتماثلة Homologous chromosomes (أىّ هــى الخليَّة التى بها 2N-2 من الكروموسومات).

- حالة أحادى الكروموسومات (زيادة أو نقص فى فرد مــن زوج الكروموسومات) Monosomy: والـ Monosomic cell هى الخليَّــة التى فقدت كروموسوم مُفرد (أىّ هى الخليَّة التى بها 1 - 2N).

- حالة تثلُث الكروموسومات Trisomy: والـــ Trisomic cell هى الخليَّة التى تحتوى على كروموسوم مُفرد زائد (أىّ هى الخليَّة التى بها 2N+1) أو هى الخليَّة التى بها ثلاث نسخ من كروموســوم معــين ونسختين من الكروموسومات الأخرى.

- حالة رباعي الكروموسوم Tetrasomy: والـــ Tetrasomic cell هى الخليَّة التى تحتوى على زوج زائــد مــن الكروموســومات، وبالتالىّ فهى تحتوى على أربعة نسخ من كروموسوم معين ونسختين من الكروموسومات الأخرى (أىّ هى الخليَّة التى بها 2N+2).

٢- أحادى الكروموسومات Monoploidy: وفى هذه الحالة تكون كلّ خليَّــة من خلايا جسم الكائن الحى تحتــوى علــى مجموعــة واحــدة مــن الكروموسومات، و الـ Monoploidic cell تحتوى على (1N)

٣- عديد الكروموسومات Polyploidy: وفى هذه الحالة يُوجد أكثــر مــن مجموعتين من الكروموسومات، ومثل هذه الخلية تحتوى علــى (3N or 4N or 8N....64N)، وحالة عديد الكروموســومات يُمكــن أن تحدُث ذاتيا أو بطرق تجريبية، وهذه الحالات تحدُث غالباً كنتيجة لكسر الـ Spindle apparatus فى واحد أو أكثر من الانقسامات الميوزية أو الميتوزية.

وبالنسبَة للإنسان فيندر أن يعيش ولديْه تضاعُف كروموسومى فى خلاياه لكن من المُمْكن أن نرى النوعيْن السابقين فى أنسجة الأجنة المُجْهَضَة أو فى الخلايا السرطانيَّة (سرطان الدمّ Leukaemia وسرطان القولون Colonic cancer) حيث يُحتَمَل أن تتواجد كلّ التغيُّرات العددّيَّة والتركيبيَّة خاصَّة فى الكروموسومات رقم ٧-٨-٩-١٤-٢١-٢٢، وقد تكون على هذه الكروموسومات جينات خاصَّة لها دور أساسىٌّ فى حدوث التغيُّرات السرطانيَّة.

وقد دلَّت دراساتٌ حديثةٌ على أن الأنسجة البادئة فى التحوّل إلى أنسجة سرطانيَّة خبيثة من عُنق الرَّحم تعانى من تغيُّرات مجهريَّة عدديَّة وتركيبيَّة فى الكروموسومات، وأن هذه الأنسجة مُهدَّدة بحدوث السرطان، وربَّما يكون للعوامل المُسبِّبة للسرطان دور فعَّال فى إحداث هذه التغيُّرات العدديَّة والّتى تُصبح بعد ذلك مسئولة عن التغيُّرات الباثولوجيَّة المُصَاحبة للسرطان.

مثلما يكون العدد المُضَاعف مُميتا فى الإنسان فإن العدد الكروموسومى الناقص لأىّ من الكروموسومات الجسميَّة مُميتٌ أيضاً، ولم تُسجَّل حالةٌ من هذا النوع لأن كلّ جزء من الكروموسومات الجسميَّة يحمل عدداً هائلاً من الجينات الّتى لا حياة للإنسان بفقْدها .

تَناذر داون (٤٧+ ٢١) (Down Syndrome): من أفضل الأمثلة المعروفة والّتى توضّح علاقة الكروموسوم بظهور الأعراض المَرَضيَّة الظاهرة المعروفة باسم "مونجوليزم" Mongolism والّتى تُعرَف الآن باسم تَناذر "داون" نسْبَة للعالم Langdon Down والذى كان أوّل من اكتشف الأعراض الإكلينيكيَّة المميِّزة لهذا التَناذر عام ١٨٦٦.

أثبتت دراسات أجراها J. Lejeune عام ١٩٥٩ أن مرض داون من أوّل الأمراض الّتى اكتُشفَت نتيجةً للخلل الكروموسومىّ فى الإنسان، ويتميَّز مرضى داون بقصر القامة (حوالى ١,٢ متر) وبعيون لوزيَّة وبها ثنيَّة (ومنها اشتقّ الاسم القديم "المونجولى")، وفتحات أنفٍ واسعة وعريضة والجُمجُمة صغيرة والرأس دائرىّ، واللسان طويل وذو شقّ واضح واليد غليظة (خاصة فى الإصبع

الخامس)، ويظهر خطّ سيمياني فى راحة اليد وخطّ واحد فى الإصبع الخامس، وتكون منطقة المفصل مُفككة وخاصة فى رُسغ القدم، أمّا قدراتهم العقليَّة فمنخفضة جداً ولكن يُمكن تدريبهم على بعض المهارات الميكانيكيَّة، بالإضافة إلى أن لديهم قابليَّة علية للإصابة بالأمراض المعدية (ضعف المناعة) وغالباً ما يُصابون بتشوّهات فى القلب وزيادة فى الإصابة بمرض سرطان الدمّ (اللوكيميا) الحادَّة، مما تكون أسبابا للموت فى سن مبكرة، ومن الطريف أنهم يميلون لسماع الموسيقى، ووُجد أن مُتوسط العمر هو ١٦,٢ سَنة وأن طفلاً من كل ستة أطفال ممَّن يظهر عليهم هذا التناذر يموت خلال السنة الأولى من عُمره، ولقد بلغت تكاليف تأهيل وإعاشة حالات تناذر داون فى الولايات المتَّحدة الأمريكيَّة وحدها حوالىّ بليون دولار سنويَّاً فضلاً عن الضغط النفسىّ والعاطفىّ الذى يُصيب عائلات هؤلاء الأطفال.

:Fig (15) مجموعة صبغيات لطفل مصاب بمرض داون، ثلاثية ٢١ (الأسهم الثلاثة)

ويظهر تَناذر داون نتيجة تكرار الكروموسوم الجسمىّ الصغير رقم ٢١ فيُصبح عدد الكروموسومات فى الخليَّة ٤٧ كوموسوم (21 + 47) وهذه ما يُعرف باسم ثلاثيَّة الكروموسوم ٢١ حيث أن جميع الكروموسومات الأخرى تكون فى حالة زوجية. Fig 15.

تحدُث ثُلاثيَّة الكروموسوم رقم ٢١ نتيجة لحدوث عدم الإنفصال الأولى الذى

يُمكن حدوثه فى كلا الأبوين وفى كلا الانقسامين الميوزيين، وفى هذه الحالة فإن زوج الكروموسومات المتلاصقة لا ينفصلان عن بعضهما فى الدور الانفصالى بل ينتقلان معاً إلى إحدى الجاميطات التى سوف يكون فيها كروموسومين من رقـم ٢١ بينما تخلو الجاميطة الأخرى من هذا الكروموسوم، ويحدُث تناذر داون بنسبَة مولود من كل ٧٠٠ مولود حي فى الشعوب الأوروبية، وإن كـان مـن المُعتقـد ارتفاع هذه النسبَة (إلى حوالى ٧,٣ فى الألف) إذا قيست عند بداية الحمل وهـذا الفرق يرجع إلى حدوث الإجهاض التلقائى.

بعض المُصابين بهذا التناذر تكون الهيئة الكروموسوميَّة فيهم مكونه من ٤٦ كروموسوم بدلاً من ٤٧ ولكن فى مثل هذه الحالات يحدُث انتقال للذراع الطويـل من كروموسوم ٢١ ويلتحم بكروموسوم آخر فى نفس المجموعة الكروموســوميَّة وأكثر الكروموسومات المُشتركة في ذلك هو رقم ١٤، ١٥وعندما يكون الانتقال الكروموسوميّ وراثياً ومصاحباً لظهور تناذر داون فى النسل فانه يُمكن حسـاب احتمال ظهوره مرَّة ثانية فى نفس العائلة، فمع افتراض بقاء الكروموسوم الـذى حدث به انتقال (t(14q21q، كاملاً ومع فرض أنْ أحَدْ الآباءُ طبيعيّ فى هيئتـه الكروموسوميَّة فإنه من المنتظر أن يكون ثلث النسل المتوقَّع يحمل تنـاذر داون، فإذا كانت طُرز الهيئة الكروموسوميَّة للأبوين الذين أنجبا بالفعل طفلاً به تنـاذر داون نتيجة حدوث الانتقال الكروموسوميّ هى

(طبيعيّ) 46, XY + ((45,XXt(14q11q)) فمن المتوقع أن يعطـى الأب الغير طبيعى ستة أنواع من الجاميطات بدلاً من العدد الطبيعيّ:

(١) طبيعيّ 14 , 21 (٢) انتقال متساوى (t(14q21q

(٣) t(14q21q) + 21 (٤) 14

(٥) t(14q21q), + 14 (٦) 21

وبالتَّالى يُمكن حساب النسبَة المتوقعة للإصابة بالمرض فى المستَقبَل، فإذا ما

خُصِّبت كلّ واحدة من هذه الجاميطات بجاميطة عاديَّة من الأب الثانى (١٤، ٢١) فإن النسْبَة الناتجة تكون ٢ طبيعىّ: ١ ثلاثىّ الكروموسوم ٢١، وتبقى هذه النسْـبَة ١/٣ بافتراض أن الأجنة الثُلاثيَّة التى تبقى حية تكون متساوية فى الحيويَّة بينمـا تموت الأجنة الثلاثة الأخرى، ومن الواضح أن هذا التوقُّع غير دقيـق حيـث أن النسْبَة الفعلية لظهور لهذا التناذر أقل بكثير وتصل إلى حوالى ١١% عندما تكون الأم حاملة للانتقال المتوازن وتصل إلى ٢% عندما يكون الأبُ حـاملا للانتقـال المتوازن.

وهناك أمراضٌ أخرى تنتج عن زيادة فى كروموســومات أخــرى، فزيــادة الكروموسوم رقم ١٣مثلا تؤدى إلى مــرض بــاتو Pataus Syndrome وأمــا مرض إدوارد Edwards Syndrome فهو ناتج عن الزِّيادة فى الكروموسوم رقم ١٨، وهى حالات يقلُّ حدوثها إذا ما قيست بالنسْبَة لحالات داوُن وتكون مصحوبة بتشوُّهات خلقيَّة عظيمة ويندُر أن يتخطى هؤلاء الأطفال عامهم الأوَّل .

ميكانيكية نشوء الـ Aneuploidy

ولبيان هذه الزِّيادة وكيفيَّة حدوثها يُمكن تفسيرها كالآتى: عند عمليَّة الانقسام الاختزالى ينفصل، فردا كل زوج من الكروموسومات إلى القُطْب المعاكس، ولكن لسبب ما لا يتم الإنفصال الطبيعىّ ويذهب الزوج بأكمله إلى أحد القطبين فيصبح المَشيج الناتج لديْه زوج من الكروموسوم رقم ٢١، هذا المشيج عند اتحاده بـآخر عادى يصبح المشيج المُلقح حاملاً لثلاثة كروموسومات من نفس النوع وهو ٢١، أمَّا بالنسْبَة للمشيج الذى به نقص كروموسوم فغالباً ما يفقد القدرة على الإخصاب.

وفى حالة الانقسام الميتوزىّ يتوجه شطرا الكروموسوم إلى قطب واحد ولكنه نادر الحدوث وتصبح خلية من الخلايا البنوية بها ٤٧ كروموسوم و الأخرى بهـا ٤٥، فقد وجد هناك توأمان ذكران متشابهان لدى أحدهما زيادةٌ فـى كروموســوم ٢١، وبما أن المُحتوى الكروموسوم والجينىّ من المُفْترض أن يكون واحداً فـى التوأمين فلابد وان حدوث هذه الزِّيادة ناتجٌ عن خلل حدث بعد الانقسام الميتوزىّ

الأول وعقب تكوين البويضة الملقحة والتى لسبب ما قد انقسمت إلى جنينين فأصبح أحدهما جنيناً عادياً أمَّا الآخر فصار يحمل زيادة فى كروموسوم رقم ٢١.

وربما تكون الميكانيكية بسبب زيادة ناتجةعن تضاعف قطعة أو جزء من الكروموسوم، فبالرَّغم من أن مرض داون ناتج عن زيادة فى عدد الكروموسومات أو بالأصَحّ زيادة كروموسوم ٢١ فإن ٣% من المُصابين لديهم العدد العادى من الكروموسومات (٤٦)، ولو فحصت هذه الكروموسومات بدقة لتبيَّن أنها بالفعل طبيعيَّة من حيث العدد لكن شاذة من حيث التركيب.

وقد يحمل مثل هؤلاء الآباءإنتقالا خليطا حيث يتَّصل الذِّراع الطَّويل لأحد عضوى الزوج الكروموسومىّ ٢١ عند السنترومير بالذراع الطويل للكروموسوم ١٤ مع وجُود العضويْن الآخرين لكروموسومىّ ١٤، ٢١ طبيعيَّين، وبالتالى تحتوى بعض الجاميطات على كروموسوم ٢١ طبيعىّ وانتقال 21q I4q ويؤدِّى إخصاب مثل هذه الجاميطة بأخرى من فرد طبيعىّ للكروموسوم ٢١ إلى إعطاء مولود في مظهره تناذر داون به كروموسوم ٢١ بصورة ثنائية.

ومن العوامل المؤثِّرة والتى لها دورٌ كبيرٌ فى الشذوذ العددى عامل القرابة، ففى الأسر القريبة والتى لدى أحد أبنائها شذوذ عددى تكون فرصة التكرار عالية، حيث من الجائز أن تكون عمليّة عدم انفصال الكروموسومين واقعة تحت تأثير جينىّ.

ومن ضمن العوامل أيضاً الإشعاع و الحمل فى سن متأخرة (التأخير فى إخصاب البويْضة)، فقد وُجد أن تطويل الفترة بين الاتصال الجنسىّ عند الحيوانات والإخصاب ينتج عنه أجنة عددها الكروموسومى زائدٌ أو ناقصٌ، وهذا يوضِّح أيضاً العلاقة بين مرض داون وتأخر سن الإنجاب عند المرأة، وعلى النقيض من ذلك فلا علاقة لعُمْر الرَّجل بنسْبَة حدوث هذا المرض فمع الأعداد الهائلة للحيوانات المنويَّة وسرعة إنتاجها تنعدم فرصة تعرُّضها لمثل تلك التغيُّرات الغير الطَّبيعيَّة.

ثانيا: التغيُّرات الكروموسوميَّة التركيبيَّة :

وتستلزم التغيُّرات الكروموسوميَّة التركيبية حدوث كُسور فى الكروموسومات، ويُمكن حدوث أكثر من كسر واحد فى الكروموسوم الواحـــد أو فـــى مجموعـــة الكروموسومات، وقد تعود الأجزاء المكسورة إلى الاتحاد مرَّة أخرى فى ترتيـــب جديد، وأىّ طرف مكسور يُمكنه الاتحاد بأىّ طرف مكسور آخر منتجـــاً ترتيبـــاً إرتباطياً جديداً، ويُمكن أن يحدُث فَقْدٌ أو إضافةٌ لقطعة كروموسومية أثناء ذلـــك، وقد يحدُث فى نفس الوقت أكثر من نوع واحد من التغيُّرات الكروموسوميَّة وعلى سبيل المثال يُمكن حدوث كسر لجزء ويُفْقَد أثناء تَكْوين أنقلاب أو انتقال بحيـــث يؤدّى فى هذه الحالة إلى حدوث فَقْد deficiency.

وهناك رموزٌ ودلالاتٌ مُختصرة للتعبير عن التغيُّرات الكروموسومية والّتـــى يستعملها المختصون فى حقل الوراثة والخليَّة، وهى تشتمل على:

P للدَّلالة على الذِّراع القصير، q للدَّلالة على الذِّراع الطَّويل، t لبيان التَّبادُل الكروموسوم، inv للإنقلاب، I للكروموسوم المشابه، r للكروموسوم الحلقـــة أو الدائرىّ والعلامة + أو – تُوضَع للدَّلالة على الزِّيادة أو النقص.

فمثلاً: مرض داون فى ذكر ناتج عن زيادة فى الكروموسوم ٢١ يُشار إليـــه بهذه الصيغة: ٤٧، XY، + ٢١ يشار إليه بـــ (47 ، XY + 21) وآخرٌ لديْه ٤٦ صبغيّاً مع نقص فى الذِّراع القصير للكروموسوم الخامس يُشار إليه بهذه الصيغة: (46، XY –5P)، إمرأة لديْها ٤٥ كروموسوم مع تبادل كروموسومى متـــوازن يشمل الذِّراع الطَّويل من االكروموسومين ١٥، ٢١ يُشار إليها بهذه الصيغة:

(45, XX، 15-2+ t 15q- 21p)

وقد قامت ماكلّينتوك McClintock بعمل أو تمييز ســيتولوجى للتغيُّـــرات الكروموسوميَّة فى الذرَة، وفحصت الدوْر الضامّ وغيـــرُه مـــن مراحـــل الـــدور التمهيدى فى الانقسام الميوزى الذى يتميَّز بكبَر حجم الكروموسومات فيـــه ممّـــا يسمح بالفَحْص الميكروسكوبى، وقد توصَّلت فى النهاية إلى خمسة أنـــواع مـــن

التغيُّرات الكروموسوميَّة التركيبيَّة :

١- الإنتقاصات Deletions (فقد أجزاء من الكروموسومات أو حذفها).

٢- الإزدواجات أو المكررات Duplications (إضافة أجزاء أو تكرارها).

٣- الإنقلابات Inversions (إنعكاس فى ترتيب بعض الأجزاء).

٤- الانتقالات Translocations (إنفصال أجزاء كروموسوميَّة والتصاقها بكروموسومات أخرى غير نظيرَة) وقد أُجريَت دراسات مُقَارنة فيما بعد فى الكروموسومات البوليتينيَّة العملاقة فى رُتبَة ثُنائيَّة الأجنحة.

٥-كروموسوم دائرى Ring chromosome

١-الإنتقاصات (Deletions):

الحَذف أو الفَقد Deletion وهو عبارة عن طَفْرة كروموسومية والَّتى يُفقَد فيها جزء من الكروموسوم، هذا وتبدأ عمليَّة الفقد فى الموقع الذى ينكسر عنده الكروموسوم، إن حدوث كسر واحد بالقُرب من طَرف الكروموموسوم يُمكن أن يؤدِّى إلى نقص هذا الطرف ويُسمَّى نقصٌ طرفىٌّ، أمَّا إذا حدث كسران وحُذف الجزء الذى يقع بين الكسرين سيَنتج عن ذلك نقصٌ وسطى، وقد تبدو حالات النقص الطرفيَّة أقل تعقيداً لكنها تحدُث بمُعدَّل أعلى من تلك التى تحدُث نتيجة كسرين ولذا فإن نهايات الكروموسومات تَنثنى مثل دبُوس الشعر لتحميها من الكسر، وفى الحقيقة فإن مُعظم الإنتقاصات المعروفة حتى الآن هى من النوع الوسطىّ داخل الكروموسوم، وعندما يحدُث النقص فإن المجموعة الكروموسوميَّة تفقد الجينات المحمولة على تلك القطعة المحذوفة إلا إذا اتَّحدت القطعة الناقصة مع كروموسوم آخر له سنترومير.

وقد اكتشف ليجين وزملاؤه Lejeune على سبيل المثال حالة نقص كروموسومىّ فى الإنسان فى الذراع القصير للكروموسوم الخامس ويرمز لها

5p- الطِّراز الكروموسومىّ ٤٦ (46 XX,5p) لطفل حديث الولادة عُرفت باسم تناذر مواء القط Cri-du-chat (cat cry) syndrome، ويأتى هذا الاسم من الصُراخ المُؤلم الذى يُشبه مُواء القط للمواليد الصِّغار الضُعفاء المُصابين فضلا عن وجُود أعراض أخرى كالرّأس الصَّغير والوجه العريض والأنف المُفلَطح والعيون المُتباعدَّة المسافة مع التخلُف الجسمانى والعقلى، وعندما قيسَت مُعدَّلات الذكاء IQs للأطفال تحت الدِّراسة وُجد أنها تتراوح فقط من ٢٠-٤٠ %، ويموت المُصابون بمرض مُواء القط عند الولادة أو فى مراحل الطُفولة المبكِّرة وبالتّالى لا تورَّث الكروموسومات الناقصة إلى النسل، ولكن وَجَد ليجين أنه يُمكن أن يورَّث هذا النقص أحياناً إذا دخل مع انتقال متبادل.

وهذه الكسور فى الكروموسوم يُمكن أن تستحدُث بواسطة عديد من العوامل مثل الحرارة، والإشعاع خاصَّة الإشعاع المتأيِّن Ionized radiation، والفيروسات، أو عن طريق أخطاء فى عمليَّة إعادة الاتحاد وهذه الأخطاء ناتجة من أن بعض أجزاء من الكروموسوم غير موجُودة، هذا ويجدر الإشارة إلى أن طفَرات النقص Deletion mutations لا يُمكن أن تعود إلى الأصل Wild-type مرَّة أخرى.

وعواقب (أو نتائج) طَفَرات النقص تعتمد على الجينات أو الأجزاء من الكروموسومات التى يتمُّ فَقدها، فلو كان الفرْد خليط التركيب الوراثىّ وفقد جزءاً به الجين المُتنحِّى فلن يحدُث له شئ تقريباً ويكون فرداً طبيعيَّاً، أمَّا لو فَقَد الجين السَّائد فهنا تَكمُن الخطورة إذا كان الجين المُتنحِّى مُمْرض أو مُميت، فإذا كان الفقد لسنترومير Centromere الكروموسوم فتكون النتيجة هى وجُود كروموسوم بلا مركز (لا مركزىّ) Acentric، وهذا يؤدِّى إلى فَقد هذا الكروموسوم بالكامل من المُحتوى الوراثىّ للخليَّة وقد يؤدى إلى عواقب خطيرة أو مُميتة (لاحظ أن هذا الكروموسوم يُفقَد غالباً أثناء الانقسام الميوزى).

وجدير بالذِّكر أن هناك عدداً من الاضطِّرابات تحدُث فى الإنسان كنتيجة لنقص أجزاء من الكروموسوم، وفى مُعظم الأحوال نجد أن الشخص المُصاب بهذا

الاضطّراب يكون خليط التّركيب الوراثيّ Heterozygous، أمّا الفــرد أصــيل التّركيب الوراثيّ Homozygous فهو غالباً ما يمــوت لــو كــان الفقــد فــى الكروموسوم كبير، وهذه المعلومة تدلنا على أن عدد نسَخ الجينات مُهمّ لعمليتــى التطوُّر والوظائف الطّبيعيَّة، وفى الإنسان على سبيل المثال فإن مرض Prader-Willi syndrome ينتج عند فقد جزء من الذّراع الطّويل للكروموسوم رقم ١٥، وعديدٌ من الأفراد المُصابين بهذا المرض يصعب تشخيصُهم ومعــرفتهم ولــذلك يصعُب معرفة تكرار حدوث هذا المرض، ولكن يُعتقَد أن هذا المرض يُؤثّر على واحد لكلّ عشرين ألف شخص تقريباً ويكونون غالباً من الذكور، و يتميــز هــذا المرض بضعف الرُضّاعة وبالتّاليّ سوء التغذية و ضعف النموُّ وعنــدما يَصِــل الطفل إلى عُمْر خمس أو ست سنوات يجب تغذيته بالإكراه ممّا يُزيد احتمــالات حدوث السِّمْنة ومشاكل صحية أخرى، أمّا لو تُرِك المُصاب بدون معاملة ليأكــل بنفسه فيُمكن أن يؤدّى ذلك إلى موته، وهناك أعراضٌ أخرى تظهــر مــع هــذا المرض منها ضعف الكفاءة التناسُليَّة للرِّجال وبعض الاضطراب فــى السُّــلوك وكذلك الضعف العقلى.

٢-التّكرارات (Duplications):

التّكرارات أو التضاعف هى عبارة عن طَفَرات كروموسوميَّة ينتج عنهــا تَضاعُف جزء فى الكروموسوم، وحجم الجزء المُضّاعَف من الممكن أن يختلــف كما أن تَضاعُف الأجزاء يمكن أن يحدُث فى مواقع مُختلفة فى الجينوم Genome (لاحظ أن مُصطلَح جينوم يعنى المُحتوى الوراثيّ للخليَّة)، والتّضاعُف إذا حــدث فى موقع خليط التركيب الوراثيّ فسوف يُنتج فصوصاً غير مُقترِنة (أو مُتزاوجة) مع بعضها Unpaired loops تماماً مثل ما يحدُث فى حالة طَفَرات النقص فــى الكروموسوم، وبالتاليّ يَسْهُل اكتشاف هذه الطَفَرات بطريقة مُبسَّطة فــى الخليَّــة، ويجب ملاحظة أن التّضاعُف فى بعض المواقع الخاصَّة من الكروموسوم يُمكن أن يكون فريداً من نوعه من ناحية تأثيره على الشكل المظهرىّ.

والتّضاعُف قد لعب دوراً هاماً جدّاً فى عمليَّة التطوُّر للأفضل (أو التّواصُليَّة

فى الحياة (Evolution) للجينات المُتعدّدة ذات العلاقة الوظيفية A multigene family، مثالٌ لذلك هو جُزئ الهيموجلوبين الذى يحتوى على نسختين كلّ واحدة منهما تتكوَّن من وحْدَتَيْن مُختلفتيْن هما الألْفا والبيتا جلوبين عديد الببتيد The α- and β- globin polypeptides، وأثناء مراحل النموّ والتطوُّر المُختلفـة مـن الجنين حتى تمام النموّ فى الإنسان نلاحظ وجُود أنواع مُختلفـة مـن جزيئـات الهيموجلوبين متكوِّنة من الأنواع المُختلفة لكلاً من α- globin and β- globin polypeptides، ومجموعة الجينات المسؤولة عن تخليق كلّ نوع من أنواع الـ α-globin polypeptide تتجمَّع مع بعضها على كروموسوم واحد، بينما تتجمَّع مجموعة الجينات المسؤلة عن تخليق كلّ نـوع مـن أنـواع الـ β- globin polypeptide على كروموسوم آخر، وتعاقبَات الجينات الّتـى تُشـفِّر للأنـواع المُختلفةِ من الـ α- globin جميعها متشابهة مثلها فى ذلك مثل تعاقبات الجينات الّتى تُشفِّر للأنواع المُختلفة من β- globin، ولذلك يُعتقد أن كلّ مجموعة من هذه الجينات قد تطوَّرت من جين سلفىّ واحد، وأثناء عمليَّة التَضاعُف لهـذا الجـين اختلفت التعاقبات الينوكليوتيديَّة للنسخ المُتعاقبة بعض الشئ الأمر الذى أدَّى فـى النهاية إلى انتاج أنواع مُختلفة من الجلوبين.

٣-الإنقلابات (Inversions):

يحدُث الإنقلاب عندما تنفصل قطعةٌ كروموسوميةٌ ثم تـدور بزاويـة ١٨٠ درجة ويعاد إحلالُها بنفس الكروموسوم بحيث يَنعكس ترتيب الجينـات، وتحـدُث الإنعكاسات نتيجة التفاف الخيوط أثناء الطوْر التمهيدىّ الأوّل فى الانقسام الميوزىّ وحدوث كسور كروموسوميَّة فى ذلك الوقت، وعلى سبيل المثال قـد يحـدُث أن تنكسر قطعةٌ مُعيَّنة فى مكانين مختلفين وقد يكون الكسران قريبان من بعضـهما نتيجةٍ لوجُود عُروة فى الكروموسوم بالصُدفة، وعند إعادة إلتحامهما ربَّما يحـدُث أن تتحد النهايات الخاطئة فيتّحد الجزء المكسور على أحد جانبى العروة فى نهاية أخرى مكسورة تختلف عن تلك الّتى كانت مرتبطة بها سابقاً ممّا يؤدِّى إلى اتحاد النهايتين المكسورتين الأخريتين وبذلك تُصبح القطعة بـداخل العُـروة مُنعكسَـة الترتيبْ.

الإنقلاب الخليط هو الــذى لا يشــمل الســنترومير Paracentric inversion وبالتالىّ لا تدخل منطقة السنترومير فى القطعة المُنقلبَة، نوع آخر من الإنقــلاب يشتمل على (السنترومير ضمن القطــع المُنقلبــة) Pericentric الســنترومير، ولتفسير كيف أن الجاميطات العبوريَّة تؤدِّى إلى العُقم نجد فى الكروموســومات الحاملة لإنقلاب سنتروميرى إذا حدث عبور وراثى فى منطقة العروة فإنه يــؤدِّى إلى انتاج شظايا كروموسومية تفتقــر إلــى الســنترومير Acentric ومَعقــدات كروموسومية تحتوى على سنتروميرين Dicentric.

وعلى وجه العموم لا تُفقد المادَّة الوراثيَّة عند حدوث الإنقلاب، لكن يُمكن أن تحدُث تغيُّرات فى الشكل المظهرىّ كعَاقبة لهذا الإنقلاب إذا كان موقــع الكســر (نهايات موقع الإنقلاب) داخل الجينات أو داخل مواقع (تعاقبات) مســؤولة عــن التعبير الجينىّ Gene expression.

الإنقلابات والطفَــرات المُميتــة المتوازنــه (Inversions and Balanced Lethal Mutations):

يحدُث أحياناً أثناء عمليَّات الطُفور أن تتكوَّن طفرتان مُتنحِّيتان مُميتتان فــى موقعين مختلفين على كل من الكروموسومين الشقيقين فإذا كانت المواقع قريبة من بعضها البعض أو هناك بعض التغيُّرات الكروموسوميَّة التى تَكبت حدوث العبور بينهما فيُمكن تكوين حالة "تراكيب خليطة إجباريَّة" Enforced heterozygous، وحيث أن الأفراد الأصيلة لأىّ عامل مُميت تموت فإن هذه المُميتــا ت الخليطــة سوف تعيش وقد وصف مُولر Muller أوَّل حالة مؤكدة للمُميتات المُتوازنة فــى الدروسوفلا، فقد استطاع الإحتفاظ بطَفْرة المُخرَّزة Bd (beaded) والتــى تنــتج أجنحة حوافها ذات نتوءات، وحيث أن مظهر هذه الطَفْرة محكومٌ بجين سائد مُميت فى الحالة الأصيلة (Bd) فإن النسل الناتج من تلقيح هذه الحشرات يكون فيه الثلث طبيعيّاً والثلثان بهما مظاهر الطَفْرة المُخرَّز وكل الحشــرات الأصــيلة للطَفــرة المُخرَّزة قد ماتت، وأن النسْبَة ٢: ١ هى نسْبَة محوَّرة من النسْبَة المُتوقعة ٣: ١.

وقد حدث فجأة وبدون تغيُّر مرئىّ فى صفة المُخرَّز (beaded) أن أصبحت الحشرات جميعها حاملة للطفرة beaded وقد حاول موللر تفسير ذلك بـافتراض تكوين عامل مميت (L) على نفس الكروموسوم نتيجة لطفرةٍ فـى الكروموسـوم النظير المُقابل للطفرة Bd ووجُود انقلاب كابت للعبور ومتعلق بجين المُخرَّز أنتج نوعين فقط من الجاميطات من الحشرات المُخرَّزة، إحداهما يحمـل العامـل Bd والآخر يحمل العامل الجديد (L). وعندما اتنعزلت هذه الكروموسومات وحـدَث الإخصاب نتجَت بعض الزِّيجوتات الأصيلة للعامل Bd وبالتَّالىّ تكـون مُميتـة ، والبعض الآخر أصبح أصيلا للعامل (L) وماتَت الزِّيجوتات الخليطة لكلا العاملين L, Bd وقد تأيَّد هذا التفسير واُستُعمل مُصطلح "المُميتات المتوازنة" للدَّلالة علـى الترتيب الذى يشتمل على مُميتات على نفس الزوج الكروموسومىّ الذى يندر فيه أو ينعدم الحصول على نواتج العبور.

الانتقالات (Translocations):

الانتقالات هى عبارة عن طفرة كروموسومية يحدُث فيها تغيُّر لمواقع أجزاء من الكروموسوم بما تحمل هذه الأجزاء من جينات، أو يُمكن تعريفها على أنهـا تحرك قطعة الـ DNA إلى موقع كروموسومىّ آخر فـى المُحتـوى الـوراثىّ للخليَّة، وفى هذه الحالة لا توجد أىّ زيادة أو نقص فى المُحتوى الوراثىّ للخليَّة.

وبشىء من التفصيل فإنه قد يحدُث أحياناً أن ينفصل جزءٌ من كروموسوم ثم ينتقل إلى كروموسوم آخر غير نظير ويرتبط به مُنتجاً ما يُعرَف باسم الانتقـال، ويحدُث أحياناً أن تتبادل أجزاء من الكروموسومات الجنسـيَّة غيـر المتشـابهة (كروموسومات قرينة تختلف مورفولوجيًّا) بحيث يحدُث الانتقال بين الأجزاء غير المُتناظرة من نفس الزوج الكروموسومىّ، ويحدُث الانتقال المُتبَادل عنـدما يـتم التبادُل بين قطعتين تتبعان زوجان من الكروموسومات المُختلفة، وعلـى سـبيل المثال تنفصل قطعة من كروموسوم ١ وتتصل بالكروموسوم ٢ وفى نفس الوقت تنتقل قطعة أخرى من كروموسوم ٢ لتتصل بالكروموسوم ١ ، وقد وُصفَت العديد من حالات الانتقال المُتبَادل فى عدد من النباتات وهى عوامل مهمَّة فى التطـوُر

لمجموعة جديدة من النباتات مثل الدَّاتورا والأونيفرا، وقد لا يؤدِّى الانتقال إلى فقد أو إضافة فى المادَّة الوراثيَّة ولكنه غالباً ما يكون مقرونا بنقص وتكرارات والَّتى تُعَدّ تراكيب وراثيَّة غير مُتزنة.

ويُوجد مرضٌ آخرٌ فى الإنسان مُرتَبَطٌ بالشُّـذوذ الكروموسـوميّ ألا وهـو سرطان الدمّ المُزمن، ويرجع إلى نقص فى الكروموسوم رقم ٢٢ والذى وُصِـف لأوَّل مرَّة بواسطة نويل وهانجر فـورد Nowell & Hungerford ويُسـمَّى كروموسوم فيلاديلفيا (Ph,) نسبَةَ إلى البلد الَّتى تمَّ فيها هـذا الاكتشـاف (عـام ١٩٦٠)، وقد لُوحظ فى التحضيرات التى أُخذت من النخَاع العظمـىّ لمرضـى اللوكيميا المُزمن (سرطان الدمّ) بواسـطة Rowldy وجُـود انتقـال فـى أحـد الكروموسومات، وحين إتضحت التغيُّـرات المتحصَّـل عليهـا فـى الترتيـب الكروموسوميّ الصَّحيح، وُجد أن جزءاً من الذِّراع الطَّويل للكروموسوم ٢٢ قد أن تقلٍ إلى كروموسوم آخر غالباً هو رقم ٩ (46,XX,9q+,22q-) تاركاً نقصاً فى الذِّراع الطَّويل للكروموسوم رقم ٢٢.

كروموسوم دائرى Ring chromosome:

والكروموسوم الدائري يشير إلى وجُود نقص فى نهايتى أحد الكروموسومات، والَّتى باتت لزجةً فلَصقَت ببعضها مكونةً الكروموسوم الدائرى. وهذا الكروموسوم الدائرى قد يحدُث فى الكروموسومات الجسميَّة أو فى الكروموسوم السينيّ. وهناك ظاهرة طريفة ألا وهى وجُود أطفـال ذوى عيـوب خلقيـة عديـدة مُصَـاحبة للكروموسوم الدائرى.

تأثير الموضع (Position Effects):

إذا كان إعادة ترتيب العوامل الوراثيَّة على الكروموسومات لا يشمل أىّ تغيُّر فى محتوى المادَّة الوراثيَّة ويقتصر فقط فى تَتَابُع الجينات فيستخدم مصطلح تأثير الموضع Position Effects لوصف أىّ تغيير قد يَطْرأ فى المَظْهر الخـارجىّ نتيجة لذلك، وكما يحدُث فى الطَّفَرات الجينيَّة فيُعتَبر تأثير الموضع أحد مصـادر الإختلافات الوراثيَّة.

التغيُّرات الكروموسومية الجنسيَّة

الكروموسوم الجنسيّ X chromoshome X

النقص أو الزّيادة في عدد الكروموسومات الجنسيَّة Sex chromoshomes أمر يحتمل، فليس كلّ الذكور ذات محتوى كروموسومى (XY)، وليست كلّ الإناث (XX)، فقد وجد أن هناك من الذكور (XXY) وهو رجل عقيم لأن الخصية صغيرة جداً ولا تنتج حيوانات منوية وأحياناً يكون مخنثا ومتخلفا عقليا، وهذا المرض يُسمَّى كلاينفلتر Klinefilter، ويعتقد أن لعمر الأم الانجابىّ علاقة بذلك، وهناك من الذكور من يكون لهم محتوى كروموسومى (XXYY)، أمَّا بالنسبَة للأنثي فقد يختلف المُحتوى الكروموسومى عن المعتاد فيصبح (X0) وتسمَّى هذه الحالة بمرض تيرنر (Turner)

تَناذر تيرنر (٤٥ ، Turner Syndrome (45, XO)(X

تشتمل الهيئة الكروموسوميَّة لهذا الأحدى الكروموسوم على ٤٤ أوتوسوم وكروموسوم X واحد فقط (أىّ ينقصها كروموسوم X)، يُصاحب هذا التغيير الكروموسومىّ ظهور إناث غير طبيعيَّة فى الشكل فتكون أنثى عقيمة وقصيرة القامة وغالباً ما تكون لديها تشوّهات خلقيَّة مثل: زوائد في الجلد على كلا الجانبين من الرَّقبة، وانحناء الشريان الأورطى، وعندما تُفتح الذراعان يميل الساعدان إلى الخروج بعيداً عن الجسم، وقد اكتشفت عام ١٩٣٨ بواسطة العالم H.H. Turner وسُمِّيَت الظاهرة باسمه، يحدُث الإجهاض تلقائيَّاً فى أكثر من ٩٠% من الحالات ويظهر هذا التناذر بمُعدّل ١/٢٥٠٠ من الإناث المولودة وفى البالغات بحوالى ١/٥٠٠٠ حيث تغيب فيهن المبايض(عقيمة) ولهن صفات جنسيَّة ثانوية محدودة جداً، ولا يصاحب هذا التناذر تخلف عقلى فى العادة وتعطى الخلايا الطلائيَّة للمُصابة نتيجةً سلبيةً لصبغ كروماتين X.

وتظهر هذه التغيُّرات الكروموسومية الجنسيَّة كنتيجة لعدم انفصال أفراد الزوج الكروموسوم عند الانقسام الإختزالىّ أو عدم انفصال الشطرين لكروموسوم

X فى الانقسام الغير مباشر، وعند عمليَّة تَكْوين بويْضة صاحَبَها عــدم انفصــال الزوجين X ينتج مشيج لا يحتوى على كروموسوم X وعند تلقيحُه بمشيج يحتوى على كِروموسوم X تحتوى البويضه الملقحة على كروموسوم X واحد فقط، أمَّــا إذا تلقحت هذه البويضـــة بمشــيج لديْــه كروموســوم (Y) فيكــون المُحتــوى الكروموسومى Y وهذا مجرد إفتراض حيث لا يُوجد مثل هذا المُحتوى عمليًا.

تَنَاذر كلاينفيلتر (٤٧ X X Y)

Klinefelter Syndrome (47, X X Y)

اكتشف هذا التَناذر العالم H.F. Klinefelter عام ١٩٤٢ وسُمِّيت باســمه، ويظهر هذا المرض نتيجة وجُود زيادة كروموسوم X فى الذُكور ذات التركيــب (47, XXY) ويصاحب ذلك ظهور بعض الأعراض الغير طبيعيَّة فــى هــؤلاء الذُكور، وأهم مظاهرِ هذا التَناذر هى المَيْل نحو التَأنيث خاصــةً فــى الصِّــفات الجنسيَّة الثانوية والتى تشمل كبَر حجم الثَدْى وقلَّة نموُ شعر الجســم وضــمور الخصىّ وصغرِ فى حجم البروستاتا، وقد قُدِّرت نسبَة هذا المرض بحوالى ١/٥٠٠ من المواليد الذُكور

وهذا التركيب الكروموسومىّ XXY ينتج من إخصاب حيوان منوى يحمــل كروموسوم Y لبويضة شاذة تحمل XX أو أن يقوم حيــوان منــوى شــاذ XY بإخصاب بويضة عادية تحمل X.

التغْييرات الكروموسوميَّة العدديَّة لكروموسوم X والتخلُّف العقلى:

Aneuploidy of X Chromosome and Mental Deficiency:

وُجد أن حوالى ١% من جميع الســيدات ذات التخلُّــف العقلــىّ ونــزيلات المصحَّات العقليَّة تتميز بوجُود زيادة فى واحد أو أكثر مــن كرموســومات X، ويحدُث هذا الشذوذ الكروموسومىّ بنسْبَة ١ إلىَ ٧٠٠ من المواليد الأحيــاء فــى

العشيرة العامّة، والإناث الّتى تحتوى على XXX متشابهة بطريقة ما مع الإنـــاث الفائقة فى الدروسوفيلا إلاّ أن هذا التركيب يكون مُميت عـــادة فـــى الدروســـفيلا والحشرات الّتى تبقى حيّة تكون غير طبيعيّة بالمرّة وعقيمة فى بعض الأحيـــان، وقد لا يُمكن تمييز الإناث البشريّة ذات التركيب XXX عن الإناث ذات التركيب العادى XX ولكن يُوجد فرق كبير فى التعبير الظاهرى فقد يكن متخلفات عقليًا.

ومن أهم الأعراض الّتى تُصاحب هذه الحالات هـــو عـــدم انتظـــام الـــدّوْرة الشهرية فى الأنثى، وقد سجّل جاكويس أنّ إحدى السيدات بلَغت من العُمـــر ٣٧ سنة وتشكو من عدم انتظام الدّوْرة بدرجة غيـــر عاديـــة، وعنـــد فـــتح الـــبطن (استكشاف) ظهرت المَبَايض وكأنها لسيدة بلغت سن اليأس، وقد أظهر الفَحْـــص الميكروسكوبىّ نقصاً فى تكوين حويْصلات المبيض وظهَر من فحص ٦٣ خليّـــة أن ٥١ منها تحتوى على ٤٧ كروموسوم وكان الكروموسوم الزّائد هو كروموسوم X (47, XXX) ويُعتبر عدم انفصال كروموسوم X عند انتاج البويضـــة الّتـــى نشأت منها هذه السيّدة هو المصدر لوجُود هذا الكروموسوم الزّائد.

أمّا الأفراد رُباعيّة كروموسوم X (٤٨، XXXX) تكون جميعاً متخلّفة عقليّاً، ومعنى ذلك أن نسبَة هذا التخلّف العقلىّ تزيد بزيادة عدد الكروموسومات X.

ومن المشاهدات يبدو أن هناك علاقةً بين الزّيادة فى العدد X والتخلُّف العقلىّ فى كل من الإناث والذكور، فمثلاً الذكور أصـــحاب المُحتـــوى الكروموســـومى (XXXY) يكونون متخلفين عقليًا، بينما يكون رُبْـــع أولئـــك الـــذين محتـــواهم الكروموسومى (XXY) متخلفين عقليًا، ونفس الحال بالنسبَة للعيوب الخلقيّة تكثر بزيادة الكروموسوم X.

وعليه فانه إلى جانب مزرعة الدمّ كطريقة عملية لدراسة الكروموسومات فإن هناك طرقاً أخرى تساعد كثيراً فـــى التعـــرُّف علـــى التغيُّـــرات الحادثـــة فـــى الكروموسومات الجنسية X مثل:

دراسة الأجسام الكروماتينية الجنسيَّة Barr's bodies والأجســـام المشـــعة

Fluorescent bodies فى خلايا التجويف الفمى، ودراسة عصا الطبل Drum sticks فى خلايا الدمّ البيضاء ذات الأنوية المتغيُّرة الأشكال، وكـذلك بصـمات الأصابع.

وللحصول على خلايا من تَجْويف الفم، تُكْشَط الوجنات من الدَّاخل بواسـطة أداة نظيفة وغير حادَّة للحصول على خلايا للفَحْص المجهرى، وتُفَرَد هذه الخلايا على شريحة زجاجية ثم تُصْبَغ، وعند الفَحْص يتبيَّن أن أجساما معتمة مصـبوغة على الطرف الخارجىّ للنواة فى نصف الخلايا المَنظورة تسـمى بأجسـام بـار Barr's bodies ، ونشاهد هذه الأجسام إذا كانت هذه الخلايا مأخوذة من امـرأة طبيعيَّة، ولكنها لا توجد فى الخلايا المأخوذة من رجل طبيعىّ، ويُطلَق على هـذه الأجسام "الكروماتين X" وعدد هذه الأجسام يقل عن عـدد الكروموسـومات X الموجُودة بمقدار (١)، فمثلاً توجد عند الأنثى الطَّبيعيَّة جسمٌ واحدٌ بينما الأنثى ذات المُحتوى الكروموسومى XO لا يُوجد عندها هذا الجسم، أمَّا عند المَريض بمرض الكلاينفلتر وذوى الكروموسومات X الأربعة فيكون عدد الأجسام ٣ حيث ٤ – ١ = ٣، وهذه الأجسام ليست فقط فى خلايا الفم بل فى كلّ أنسجة الأنثى، ولا تظهر إلا فى النواة غير المنقسمة، وتحديد عدد هذه الأجسام يكـون ذات فائـدة عنـد تشْخيص التغيُّرات الجنسيَّة، وعند معرفة نوع الأطفال قبْل الولادة، فبعد الشـهر الثالث من الحمل يُمكن أخذ عينة من الخلايا الموجُودة فـى السـائل الأمنيـوتى المحيط بالرَّحم وفحصها بدقَّة وبعدها يُمكن القول بحذر ما إذا كان هذا الجنين أنثى أوذكر.

الكروموسوم الجنسيّ Y chromoshome Y

أم بالنسْبَة للكروموسوم Y فعليه جينات ذات أهميّه كبيرة فى تحديـد نـوع جنس الشّخص وهو ضرورىٌ لتكْوين الخصيتَيْن وإنتـاج الهُرمُونـات الذكريَّـة وبالتالىّ الصِّفات الذّكريَّة، فمن الملاحظ أن الأنثى الّتى تحتوى على كروموسـوم X واحد فقط بدلاً من اثنين لازالت لديْها صفات الأنثى، لكـن الأشـخاص ذوى المُحتوى الكروموسوم XXXY يُمكن تحديد جنسَهم بأنهم ذُكـور رغـم كثـرة

الكروموسوم X ووجود كروموسوم Y واحدّ فقط، وليس معنى ذلك أن الــذُكور ذوى الكروموسومات Y المُتعدّدة هم رجالٌ ذوو قدرات خارقة إنما يَختلفون عــن الذكور العاديِّين فقط فى الطُول وبعض الطِباع، أمَّا بالنسبَة لطول الكروموسوم Y فهو يختلف من شخص لآخر وهذا الإختلاف وراثى.

والسؤال الآن هو: ماذا يحدُث لو تم إزالة الخصيتَيْن من جنين ذكر قَبْل تَكْوين الأعضاء التناسُليَّة وتطوُّرها؟

بإزالة الخصيتَيْن من بعض أجنة الأرانب الذُكور وعند مولدها وُجد أنها قــد تحوَّلت إلى أناث رغم أن المُحتوى الجينىّ الذكرىّ مازال موجُوداً.

أمَّا فى الإنسان فهناك مرض يُدْعى Testicular Feminization يبدو فيــه المُصاب كأُنثى كاملةٌ ظاهرياً لكنها تشكو من أعراض العُقم، وبــالفَحص الــدَّقيق يُمكن تتبُّع وجُود خصية أو خصيتَيْن فى أعلى الفَخــذ بينمــا يكــون المُحتــوى الكروموسوم هو XY، والسبب فى ذلك هو عدم استجابة الأنســجة للهُرمُونــات الذكريَّة التى تنتجُها الخصيتان ممَّا يكون سبباً فى عدم تَذْكير الجسم.

والخُنث الحقيقى Hermaphradistism هو حالةٌ مُختلفة عمَّا سبق فهو إبْهامٌ وغموضٌ فى تَركيبة الأجهزة التناسلية لشخص ما، والمُلاحظ أن مُعظم الحــالات تبدو لأشخاص أقرب ما تكون كالذُكر الطبيعىّ أو أشخاص أقرب ما تكون للأُنثى الطَبيعيَّة، وهناك درجات بالنسبَة للتعرَّض الجنسىّ وكذلك المظهر الخارجىّ.

ولكن تبيَّن جراحياً أن هؤلاء الأشْخاص لديْهم مبيض وخصْية، وعندما تُجرى عمليَّة جراحيَّة لهؤلاء الأشْخاص فربَّما نجد مبيضاً على جانب وخصــيةً علــى الجانب الآخر، أحياناً يكون هناك خليطٌ من أنسجة العُضوين التناسليَّيْن (المبــيض والخصية) على الجانبين أوْ على جانب واحد والجانب الآخر عليه إمَّا مبــيضٌ أو خصية، والمُحتوى الكروموسوم لهؤلاء الأشْخاص هو خليطٌ من المُحتويين الذكرىّ والأنثوىّ (XX and XY) فبعضُ الخلايا تحتوى على كروموسومين X (XX) والأخرى تحتوى على كروموسوم ذكرىّ Y وآخر X (XY).

زيادة كروموسوم Y (47, XYY) والسُّلوك:

سجل P.A. Jacobs ومعاونيه عام ١٩٦٥ وجُود سبعة رجـــال بالتركيـــب الكروموسوميّ XYY يعانون من بعض التخلُّف وذلك ضمن ١٩٧ رجلاً كـــانوا فى أحد سجون أسكوتلند، تميَّز هؤلاء الرِّجال السبعة بالطُّول غير العـــادى (١,٨ متر) مقابل ٦٤ بوصة للرِّجال العاديِّين (XY) فى نفس السِّجن، ثمَّ بعد ذلك أكَّدت الدِّراسات المُشَابهة أن نسبَةً عاليةً من أصحاب التركيب الكروموســـوميّ XYY تكون عادةً أكثر طولاً وأقلُّ ذكاءاً ويتراوح مُعدَّل الذَّكاء فيهم بـــين ٨٠-٩٠ %، وأكثر عداءاً للمجتمع، وغالباً ما يكون السُّلوك الذى أوقعهم تحت طائلة القانون هو العدوان على الممتلكات وليس على الأفراد.

وتُؤكِّد الاحصائيَّات العلميَّة أن زيادة كروموسوم Y (XYY) تحـــدُث بنسْـــبَة واحد فى الألف من المواليد الذُّكور الأحياء فى الشُّعوب الأوروبيَّة ولكن قليلاً منهم هم الذين ينتمون إلى المجتمعات الإجراميَّة، وقد أكَّدت دراساتٌ أخرى أن مُعظـــم الرِّجال بتركيب (XYY) طبيعيون تماماً فى سلوكهم، وعلى سبيل المثال فقد سجَّل هوك Hookأن نسْبَة ٣,٦% فقط من جميع الرِّجال (XYY) قد أُودعوا السُّجون لأسبباب مُختلفة، وقد أمكن التعرُّف على مدى واسع مـــن العيـــوب الجســـمانية والعقليَّة فى المسجونين الرِّجال (XYY) إلا أن مُعظمها يكون غير منتظم الحدوث ولا تُشكِّل تناذراً محدداً، ويُعتقد أن العوامل البيئيَّة تلعب دوراً مهمًّا فى ظهور مثل هذا العَدَاء للمجتمع، أو ربَّما لأن بعضهم أقلُّ ذكاءَ وأطول من اللاَّزم فإن الظُّروف البيئيَّة فى مرحلة الطُّفولة أو البلوغ قد تؤدِّى إلى الإنطـــواء والسُّـــلوك المعـــادى للمُجتمع، أو لعلَّ بعض الظُّروف الإجتماعيَّة السيِّئة مثل الإحباط فى الإنجـــازات الشَّخصيَّة والتخوُّف من الزملاء تشجِّع على العُدوان الجسدى كطريقة للتلائم مـــع المجتمع، ولكن لم يتبيَّن أن الذُّكور (XYY) يُمكن أن تـــورِّث كروموســـوم (Y) الزائد إلى ابنائهم ويبدو أن هذا الكروموسوم الزائد يضيع أثناء تكوين الحيوانـــات المنويَّة، وهذه فئة تحتاج إلى دراسة أكثر لأنهم يعيشون ضمْن أفراد المجتمع ويتم اكتشافهم بالصُّدفة.

وهناك حالاتٌ نادرةٌ جداً يكون المُحتوى الكروموسوم مُضاعَفاً لأكثر من نوع من الكروموسومات مثل زيادة فى كروموســوم ٢١ إلــى جانــب زيــادة فــى الكروموسوم X.

الموزايكية الكروموسوميَّة:

Chromosome Mosaics:

يُعرَّف الموزايكيَّة الكروموسوميَّة باحتواء الفرد على نوعيْن من الخلايا على الأقلّ يختلفان فى الطِّراز الكروموسوميّ وتنشأ هذه الخلايا من زيجوت عادى به ٤٦ كروموسوم ولكن نتيجةً لعدم الانفصال الكروموسوميّ فى الانقسام الميتوزيّ الأوَّل وعقب الإخصاب فإن إحدى الخليَّتــيْن يصــبح بهــا زيــادة فــى عــدد الكروموسومات (٤٧ كروموسوم) والأخــرى بهــا نقــصٍ كروموســوميٍ (٤٥ كروموسوم)، وكلٍ خليَّة بعد ذلك سوف تُنتج طرازاً خلويًّا بــه نفــس الشــذوذ الكروموسوميّ، وتَختلف نسْبَة كلّ نوع من أنواع الخلايا هذه فى الأنسجة المُختلفة ممّا يصعُب معه تَحديد مدى الموزايكيَّة وتأثيرها على الفرد.

أمكن معرفة العديد من الموزايكيَّة فى كروموسومات الجنس فــى الإنســان والأمثلة على مرزايكيَّــة الجــنس كثيــرة منهــا – -X/XX-X/XY-XX/XY XXY/XX-XX/XXX-XXX/X-XXX/XXXXY. بالإضافة إلى عدد آخر من التراكيب تمثِّل طرازين أو ثلاثة طُرُز مُختلفة من الخلايا، ويُصَــاحب هــذه الموزايكيَّة فى كروموسومات الجنس أعراضٌ ظاهريَّــة تتــرواح بــين الخفيفــة والشديدة.

الحزَم الكروموسوميَّة التطوُرية

Banded Chromosomes and Phylogeny

تُطبَّق حالياً طريقة صبغ الحزَم الكروموسوميَّة على كائنـــات أخـــرى غيـــر الإنسان وقد أُجريت دراسات مُقَارنة لطـــرز الحـــزَم الكروموســـوميَّة للمجـــاميع الحيوانية مثل الثدييات والطيور والزواحف والبرْمائيَّات والأسماك وكـــذلك بـــين مجاميع تقسيميَّة أخرى مُختلفة.

وقد وُجد بالمُقَارنة مع بعض الصِّفات الظاهريَّة المُستخدَمة بواســطة عُلمـــاء التقسيم أن التركيب الكروموسومىّ يتميَّز بالثَّبات ويُمثِّل بصفة عامـــة التغيُّـــرات التطوُرية، وقد أظهرت المقارَنات الَّتى أُجريَت باستخدام الحـــزَم الكروموســـوميَّة لأفراد تتبُّع بعض الأجناس المُختلفة أن لها أهميَّة تطوُرية، ويُمكن تقدير العلاقات بين عشائر التربيَّة المُختلفة بمُقَارنة الصِّفات الكروموسوميَّة للمجاميع التقســـيميَّة المُختلفة.

الإنسان والشمبانزى

Homo sapiens and Pan troglodytes

يتْبَع كلٌّ من الإنسان (*Homo sapiens*) والشمبانزى (*Pan troglodytes*) جنسان مختلفان هما Pan and Homo على الترتيب ويتَشابه هذان الجنسان فـــى كثير من الخصائص التشريحيَّة والفسيولوجيَّة بالإضافة إلى تركيب الـــ DNA والبروتين، كما أوضحت المُقارَنات الكروموسوميَّة تشابُهاً أساسيّاً مع وجُود بعض الاختلافات التركيبيَّة البسيطة.

والعدد الكلّى للكروموسومات مُتَقارب (٤٦ للإنسان و٤٨ للشمبانزى)، ويُمكن تمييز الأزواج الشقيقة، كما يُمكن مُطابقَة التركيب الكروموسومىّ حزمةً بحزمـــة

بين الأزواج الكروموسوميّة، ويُوجد كروموسومان ذو سنترومير شبه طرفى فى الشمبانزى P. troglodytes ويحملان نفس الحزَم تماماً كأحد كروموسومات الإنسان ذات السنترومير شبه الوسطىّ بحيث يجعل العدد متكافئا وهو ٤٦ كروموسوم فى كلا الجنسين وقد قارن ستوك Stock الحزَم الكروموسوميَّة لبعض الأفراد من النوعين ولاحظ الاختلافات التركيبيَّة التَّالية:

١- الكروموسوم رقم ٢ فى الإنسان طويل وفيه السنترومير شبه وسطىّ ولكنه يتشابه مع كروموسومين ذوى السنترومير شبه الطرفى فى الشمبانزى، وقد وُجد أنه عندما يندمج هذان الكروموسومان معاً بالقرب من السنترومير على الذراع القصير لأحدهما وبالقرب من الطرف للذراع القصير للآخر فيكون الكروموسوم الناتج مشابهاً لكروموسوم رقم ٢ فى الإنسان .

٢- تختلف الكروموسومات ٤، ٥، ٩، ١٢، ١٧، ١٨ عن بعضهما فى النوعين بواسطة أن قلاب مُفرَد يشمل السنترومير (Pericentric).

٣- يُميّز أحد الإنقلابات الَّتى تشمل السنترومير الكروموسوم رقم ٨ للنوعين.

٤- للكروموسومان ١، ٩ فى النوعين إختلافات بسيطة خاصةً فى محتوى الهتيروكروماتينى.

ويُمكن التأكُد من وجُود علاقة قويَّة بين النوعيْن عن طريق مُقَارنة الحزَم الكروموسوميَّة وتحديد مناطق التناظُر الكروموسومىّ، وفى هذه المُقَارنة على مستوى النوع يُعتبر الشكل المورفولوجي للكروموسوم مقياساً للتغيُرات التطوُريَّة، ومن جهة أخرى فإن عدد الكروموسومات لا يُعتمَد عليه كمقياس للعلاقات التطوُرية وفى هذا المثال قد حدث تغيُر واحد قرب وسطى وإختلافاً فى العدد بينما كانت الوحدات الكروموسوميَّة الأساسيَّة مُتناظرَة تقريباً.

قرد الريسوس والقرد الأفريقى الأخضر

Rhesus and African Green Monkey:

يُعتبر قرد الريسوس (*Rhesus macaque*) والقرد الأفريقى الأخضر (*Cercopithecus aethiops*) من حيوانات الدنيا القديمة ولا تربطهما صلة قرابة قويّة ولكنهما من نفس العائلة، وعندما قام كل من Hsu, Stoch بمقارنة كروموسومات النوعين ظهرت إختلافات بينهما يُمكن أن تُفسَّر على أساس حدوث أنتقالات.

عدد الكروموسومات الكلّية فى قرد الريسوس ٢ن = ٤٢ وكلّ منها بذراعيْن لمجموع ٨٤ ذراعاً، تُقسَّم الكروموسومات الجسديَّة بالإضافة إلى زوج الكروموسومات الجنسىّ إلي أربع مجاميع مورفولوجية:

A) سبع أزواج متوسّطة إلى طويلة والسنترومير شبه وسطى Submetacentrics.

B) سبع أزواج متوسطة الطُول والسنترومير شبه وسطى Submetacentrics مع نسبَة أذرع أعلى من المجموعة (A).

C) خمسة أزواج صغيرة وسطيَّة السنترومير Metacentrics وشبه وسطيَّة السنترومير Submetacentrics.

D) زوج واحد يحمل اختناقا ثانوياً واضحاً على ذراعه القصير.

وبالنسة لزوج الجنس فإن كروموسوم X كبير والسنترومير شبه وسطى،ويعد كروموسوم Y أقصر كروموسوم فى المجموعة الكروموسوميَّة بأكملها وقد أثبتت طريقة الصبغ بحزم -C بإن الهيتروكروماتين الثابت لكلّ الكروموسومات فى النوع يكون سنتروميرى.

أما القرد الأفريقي الأخضر فله ستون كروموسوم (٢ن =٦٠) وكبل منهـا بذراعين (١٢٠ ذراعا) وتتوزع هذه الكروموسومات مورفولوجيـا فـي أربـع مجموعات تتفق مع تلك التى فى قرد الريسوس.

A) أحد عشر زوجاً ذات سنترومير شبه طرفىّ

B) اثنا عشر زوجاً بين المتوسّط والقصير ذات سـنترومير شـبه وسـطىّ بأطوال مُختلفة

C) خمسة أزواج قصيرة ذات سنترومير وسطىّ وقريب من الوسط، وتبـدو مُطابقَة تماماً لتلك التى فى مجموعة C لقرد الريسويس

D) زوج قصير له سنترومير شبه طرفىّ وذراعه الطّويـل يحتـوى علـى اختناق ثانوى، ويتشابه الذراع الطويل مع الذراع القصير فى المجموعة D لقـرد الريسوس

وفى الشّكل العام تتشابه كروموسومات X مـع نظيرهـا فـى الريسـوس، والهتيروكروماتين المميّز لكـلّ أفـراد المجموعـة X, D, C, B مـن النـوع السنتروميرى وبالنسْبَة لكروموسـومات المجموعـة A كـلّ الأذرع القصـيرة هتيروكروماتينيَّة ماعـدا واحـد فقـط (A2 أيـوكرومتين)، وعنـدما قُورنـت كروموسومات القرد ريسوس مع نظيره الإفريقى الأخضر وُجد أن هناك عناصر متطابقة فى الطّرز الكروموسوميَّة بالنسْبَة لكروموسـومات المجموعـات C,B وكروموسومات الجنس ولكن تختلف كروموسومات المجموعة A فـى النـوعين برغم وجُود بعض الأجزاء المتشابهة إذا ما قورنت الكروموسومات جنبا إلى جنب وقد وجد أن بعض الأماكن التى تتطابق كانت محتوية على هتيروكروماتين ثابت وعند التخلص من الهتيروكروماتين الزائد من الكروموسومات للقـرد الإفريقـى الأخضر ودَمْج الأجزاء الأيوكروماتينية الباقية على الكروموسومات شبه الطرفية فسوف نحصل على تطابق شبه تام بين الطـرازين الكروموسـومين والفـروق الأساسية بين كروموسومات هذين النوعين من القرود هى:

١- كميَّة توزيع الهتيروكروماتين.

٢- الانتقالات وهى عبارة عن انتقالات تشمل إندماج أذرع كاملة من السنترومير إلى التيلومير حتى اختزلت من ثلاثة أذرع إلى اثنين، مع ملاحظة أن هذين النوعين من القرود متباعدين فى صلة القرابة.

وقد أظهرت المقارنة بين الكروموسومات ذات الحزم Banded chromosomes كثيراً من التناظر والاختلافات.

الاختلافات فى عدد الكروموسومات

Variations in Chromosomes Number

تحتوى الخلايا الجسميَّة في الحيوانات على الكروموسومات في أزواج (٢ن) حيث يُوجد زوج من كلٍ نوع من أنواع الكروموسومات فى كل خليَّة، والخلايا الجرثوميَّة البالغة والتى تكوَّنت بعد الانقسام الإختزالى تحتوى بالطبع على كروموسوم واحد من كلّ زوج أىّ أنها أُحاديَّة العدد الكروموسومىّ (ن) إلا أن بعض النباتات والحيوانات يُوجد بها بعض الأجزاء المحدودة من الأنسجة الجسميَّة تتميز بوجُود تَضاعُف للعدد الكروموسومىّ الأساسى ويفسِّر وجُود ذلك الإنحراف بحدوث عمليَّة تكرار فى الانقسام الخلوىّ، وباستثناء الاختلافات الجنسيَّة والتَضاعُف فى الخلايا الجسميَّة والاختلافات البسيطة التى تحدُث فى العشائر الطّبيعيَّة وعشائر التجارب فإن أفراد كلّ نوع من أنواع النباتات أو الحيوانات تحتوى على عدد كروموسومىّ أساسىّ يتميَّز به.

فى ديدان الإسكارس *Ascaris lumbricoides* يُوجد زوجٌ واحدٌ من الكروموسومات على الأقل فى المراحل الأولى من النموّ وباستثناء هذا النوع فإن عدد الكروموسومات التى عُرفت فى الحيوانات يتراوح بين زوجيْن من الكروموسومات كما فى *Gyratrix hermaphroditus* وبعض أنواع البعوض الصغير والحشرات القشرية وأكثر من ١٠٠ زوج كما فى بعض أنواع الفراشات

ويتراوح العدد الكروموسوميّ في النبات بين زوجين كما في النباتات الصَّـغيرة *Haplopappus gracilis* التابعة للعائلة المركبة أو قد يصل إلى مئات كما في بعض السرخس.

قد يؤدِّي حدوث التغيُّر في عدد الكروموسومات إلى خفض شديد في الحيويَّة وظهور بعض الأشكال المظهريَّة الشاذة في الأفراد التي تبقى حية، هذا التغييـر يُعتبر وسيلة مُفيدة لمعرفة تأثير كل من الكروموسومات المُختلفة، فعلـى سـبيل المثال إذا كان التغيُّر في عدد الكروموسومات يؤدِّي إلى ظهـور أفـراد يُمكـن تمييزها مظهريًّا في العشائر الطَّبيعيّة أو التي تُنتج في التجارب فإذاً من الممكـن تحديد تأثير إضافة أو نقص كروموسومات مُعيَّنة.

ففي الإنسان إضافة أو نقص كروموسوم خاصةً من الكروموسومات الكبيـرة (مجاميع A, B, C) غالباً ما يُؤدِّي إلى الوفاة، وتعيش بعض المواليـد المُحتويـة على كروموسوم إضافيٍّ من أحد كروموسومات المجاميع الصَّغيرة مثل المجموعة G (مثال كروموسوم ٢١) ولكن تظهر عليهم العديد مـن التغيُّيـرات الجسـميَّة والعقليَّة غير الطَّبيعيَّة.

تعيين الجنس والارتباط بالجنس فى الإنسان

(Sex determination and Sex Linkage in Human)

من المعروف الآن أن الخلايا الجسميَّة للإنسان تحتوى على اثنى وعشرين زوجاً من الكروموسومات الجسميَّة بالإضافة إلى زوج من الكروموسومات الجنسيَّة (2n = 46, YX)، وكما سبق وأن أوضحنا فإن الإنسان يتبع النظام XX-XY فى تحديد جنسه، أىّ أن الإنسان يتشابه فى ذلك مع الدروسوفيلا من حيث أن الذكر هو الجنس المختلف الجاميطات Heterogametic sex وأن الأنثى هى الجنس المتماثل الجاميطات Homogametic sex.

ويتحدد نوع الجنس فى الإنسان أو الكائنات الأخرى ذات التركيب الكروموسومىّ المشابه فى اللحظة التى يتمّ فيه الإخصاب، ويتوقف نوع الجنس الناتج (النسل) على ما إذا كان الحيوان المنوىّ الذى يتمكن من إخصاب البويضة محتوياً على كروموسوم X أو على كروموسوم Y، وقبل هذه اللحظة فإن مستقبل البويضة غير محدَّد ويُمكنها أن تُنتج أنثى أو ذكراً على السواء.

الكروموسوم Y هو المحدد للذكورة فى مُعظم الثدييات:

السؤال الآن: هل الرِّجال يأخذون الشَّكل المظهرىّ الذكرىّ كنتيجة لاحتوائهم على كروموسوم Y أم كنتيجة لعدم احتوائهم على زوج من الكروموسوم X (الذكر يحتوى على كروموسوم واحد X) ؟ وللإجابة على هذا السؤال نعود للتعرف على الأشخاص الغير طبيعيين بالنسبَة لمحتواهم من كروموسومات الجنس، فقد وجد أن الفرد الذى تركيبه الوراثىّ XXY يشبه الرِّجال إلى حد كبير بالنسبَة لمظهره الخارجىّ لكن له خصيتيان صغيرتان (غير مكتملتين) وتسمَّى هذه الحالة بمرض كلَينفلتر Klinefelter syndrome، أمَّا بالنسبَة لحالة وجُود كروموسوم X واحد فقط بدون وجُود كرموسوم Y فهى تبدو أنثى غير ناضجة Immature female

وتُسمَّى هذه الحالة بمرض تيرنر Turner syndrome، ومـــن الحـــالات الّتـــى ذكرناها نستطيع أن نبرهن أن الكروموسوم المحدد للذكورة هو الكروموســوم Y وإنه على الأقل يُوجد جين واحد علىَ هذا الكروموسوم هو المسؤول عن إظهـــار الذكورة في الرِّجال.

وقد أوضح العالم أهنو سنة سنة ١٩٨٨ وآخرون أنه أثناء الستة أسابيع الأولى من النموّ الجنينى فى الإنسان يكون الذكور والإناث غير متميزين مـــن الناحيـــة المورفولوجية، وبعد ذلك يبدأ التركيب الوراثىّ الجنسىّ للفرد XX للانثـــى، XY للذكر فى التأثير على شكله المظهرىّ حيث تؤثر كروموسومات الجنس على الغدد التناسُليَّة فيتم التمييز إلى خصيتَيْن عن طريق بروتين ينتج من المـــادَّة الوراثيَّـــة الموجُودة على الكروموسوم Y وهذا البروتين يطلق عليه H-Y antigen، (لاحظ أن هذا العامل البروتينى H-Y antigen يكون نشط بعد ٧ أسابيع مـــن التلقـــيح المخصب فى الإنسان والذى يسبب توجيه الغدد الغير متميزة فى الجنين فـــى أن تتطوُّر إلى خصيتيْن)، أمَّا فى حالة غياب الـــ H-Y antigen فتتميـــز الغـــدد الجنسيَّة Gonads إلى مبايض Ovaries.

توارث الصِّفات الملازمة مع الجنس (Inheritance related to sex):

هناك بعض الصِّفات تكون مرتبطة بجنس معين دون الآخر، ومن أشهر أمثلة هذه الصِّفات مرض سيولة الدمّ Haemophilia والذى عرف منذ مئات الســنين وخاصة عقب إجراء عمليَّات الختان للأطفال، وترجع خطورة هذا المرض إلى أن دم المُصاب لا يتلزَّن (لا يتجلَّط) Coagulate والذى بدوْره يتسبَّب عنه نزيـــف حادٌ حتى ولو من جُرح بسيط ممّا يؤدِّى إلى الموت في بعض الأحيان ولقد اتضح أن هذا المرض يظهر بنسْبَة كبيرة جداً فى الأطفال الذُكور أكثر منه فى الإناث.

ولذا فإننا نتوقع أن الجينات المسئولة عن المرض محمولة على الكروموسوم X فقط وليس لها أية أليلات (مواقع) على الكرموسوم Y وبالتالى سوف تتواجـــد فى الإناث على هيئة ثُنائيَّة أىّ أن الأنثى تحمل أليلان، فى حين أن الذَّكر يحمـــل

أليلاً واحداً من هذا الجين، وبذلك نصل إلى تحديد السبب في كـون مثـل هـذه الصّفات أكثرُ انتشاراً فى الذكور عمّا هى فى الإناث، وأيضاً نتوقّع مـن هـذا أن الإناث قد تكون متماثلة Homozygous أو خليطَة Heterozygous أمّا الذكور فتُعرف بانها نصف متماثلة Hemizygous نظراً لوجُود أليل واحد فقط بها مـن هذا الزوج من الجينات.

وبعدما اتّضح لنا الآن من تلازم الشّكل المظهرىّ للفرد مع جنسه فى مثل تلك الصّفات فانه يُمكننا الآن مناقشة تلك الجينات المحمولة على كروموسوم الجـنس من الوجهات الثلاث التّالية:

١- الجينات المُرتبطة بالجنس Sex-linked Genes

وهذه هى الجينات الّتى تُحمل على كروموسوم X فقط ولا توجد لها ألـيلات على كروموسوم Y.

٢- الجينات المُرتبطة جُزئيا بالجنس

Partialy or Incomplete Sex-linkage Genes

وتلك هى الجينات الّتي تُحمل على الكروموسوم X وتوجد لها أليلات محمولة على الكروموسوم Y أيضاً.

٣- التوارث عن طريق كروموسوم Y Holandric Genes

وهى تلك الجينات الّتى تُحمل على الكروموسوم Y فقط ولا يقابلهـا ألـيلات على الكروموسوم X.

كما نعلم أن هناك أيضاً جينات أخرى محمولة على الكروموسومات الجسميَّة لها تأثير على الشّكل المظهرىّ للفرد ويتوقّف هذا التأثير بالتالىّ على جنس الفرد الموجُود فيه التركيب الوراثىّ ومن هذه الصّفات يُوجد قسمان:

١- الصّفات المقتصرة على الجنس Sex Limited Genes

وهذه المجموعة من الصّفات تكون قاصرة الظُهور على جنس واحد فقط من الكائن ولا تظهر مطلقاً فى الجنس الآخر بالرَّغم من أن كلا الجنسين يحملان نفس التركيب الوراثىّ الواحد.

٢- الصّفات المُتأثِّرة بالجنس Sex-Influenced Genes

ومن هنا نجد أن اتجاه السّيادة بين أليلى زوج الجينات للصفة المُتأثِّرة بالجنس يعتمد إعتمادا كليّاً على جنس الفرد الموجُود به هذا التركيب الوراثىّ.

وسنتناول فيما يلى بعض النقاط التفصيلية لكلٍ ممّا سبق.

أولا: الصّفات المُرتبطة بالجنس Sex-linked genes:

لم يستطع العُلماء تفسير ميكانيكيَّة توارث تلك الصّفات الّتى تتلازم مع الجنس إلا بعد اكتشاف طرقا وتقنيَّات مُعيَّنة يرجع الفضل فى اكتشافها إلى العالم مورجان Morgan (١٩١٠) ومعاونيه، حيث حصل هذا العالم نتيجة دراساته العديدة على حشرة الدروسفيلا فى ميلانو جستر على الدليل القاطع بأن بعض الصّفات الخاصة بهذه الحشرة مرتبطة مع جنس الفرد نفسه وتسلك سلوكاً متلازماً مع كروموســوم الجنس X، وعلاوة على ذلك فإن هذه الحقيقة الّتى اكتشفها مورجــان ومعــاونوه أعطت الأساس العلمى لنظرية الكروموســوم Chromosome theory والّتــى تنصُّ على "أن الجينات ما هى إلا عبارة عن أجسام محمولة على الكروموسومات ومُرتّبة ترتيباً طولياً عليها".

الإرتباط بالجنس فى الإنسان Sex-Linkage in Human:

تُعرَّف الحالات الوراثية المُرتبطة بالجنس بالصفات الّتى تقع جيناتها على أحد أو كلا الكروموسومات الجنسيَّة، والجينات الواقعة على الكروموســوم X تُســمَّى بجينات مرتبطة بالكروموسوم X، والجينات الواقعة على الكروموسوم Y تُســمَّى

بالجينات المُرتبطة بالكروموسوم Y .

ونكرر القول بأن المرض المُرتبَط جينه بالكروموسوم يُورَّث X على أساس أن الأنثى تحمل جينات هذا المرض على كلا الكروموسومين X أىّ فـى حالـة متشابه اللاّقحة (Homozygous)، أمَّا فى حالة الذُكور فإن الجين الطّافر المُسبِّب للمرض يكفى أن يكون بالصورة الأُحاديَّة على الكروموسوم X الأوْحَد فيه لكـى يظهر المرض وتُطلَق على هذه الحالات Hemizygous نظراً لاختلافهـا عـن حالات متشابه اللاقحة أو متباين اللاقحـة (Heterozygous)، وفـي الصـفات المرتبطة بالجنس ينتقَل المَرَض إمَّا عن طريق الأبّ المَريض أو عن طريق الأم المتباينة اللاقحة السليمة إلى الأبناء.

والصفات المرتبطة بالجنس تشبه الصفات الموجودة على الكروموسـومات الجسدية المتشابهة فى كونها إما صفات متنحية أو سائدة، وبصفة عامة فإن نظام انتقال صفة من **الصِّفات المتنحية** المتشابهة على الكروموسومات الجسـدية هـو نظامٌ أفقى، لكن نظام انتقال الصِّفة المتنحية المرتبطة بالكروموسوم X هو شئ آخر وذلك نظراً لإن الذُكور المُصابين بالمرض مصابون أيضاً بالعقم، والمرض كما سبق وأن ذكرنا ينتقل إلى الذُكورفقط مـن الأمهـات السـليمات الحـاملات للمرض.

وبشىء من التفصيل فإنه من النادر جداً أن تظهر على امرأة صـفة متنحيـة مرتبطة بالكروموسوم X، وهناك عدَّة تفسيرات لكيفيَّة إمكان حدوث ذلك إذا حدث **أوّلا**: من الممكن أن تكون هذه المراة XO (تيرنر) أو XXY (مرض التخنيـث) وبكلّ تأكيد وُصفَت حالات لأنثى نازفة للدم أو عندها مرض تحلـل العضـلات الدتشن ومن المؤكد أن هذه الإناث تحمل كروموسوم X واحداً، **وثانيا**: ربَّما تكون الأنثى متشابهة اللاقحة لأن أمَّها كانت حاملةً للمرض وأبوها كان مُصـاباً، أو أن أباها كان مُصاباً وأمَّها عادية غير أن طَفْرةً قد حدثت على الكروموسوم X الذى نقلته إلى ابنتها أو أن أمَّها كانت حاملةً للمرض وأباها كان عادياً غير أن طَفْرةً قد حدثت على الكروموسوم X الذى نقله إلى ابنته، والاحتمال الأخير هو أنهـا قـد

تكون متباينة اللاقحة.

وبصفة عامة ،أيضاً، فإن نظام انتقال صفة من **الصّفات السّائدة** المتشـــابهة على الكروموسومات الجسدية هو نظامٌ عموديٌّ، أما طريقة انتقال الصّفة السائدة المرتبطة بالكروموسوم X هـــى أمـــر مختلـــف، فالصّـــفة السّـــائدة المُرتبطـــة بالكروموسوم X تظهرٍ فى الأنثى حتى ولو كانت فى الصورة متباينـــة اللاقحـــة وتظهر مباشرة على الذكر لاحتواء خلاياه على كروموسوم X واحد.

والصّفاتُ المُرتبطة بالكروموسوم Y تَسْرى فقـــط علـــى الـــذُّكور، فالـــذَّكر المُصاب ينقل المرض إلى كلّ أولاده ولا ينقله إلى أىٍّ من بناته، وقد كان يُعتقـــد فى الماضى أن صفات مثل الشعر الشائك والأُذن المُشْعِرة وأصابع الرّجـــل ذات الزوائد الجلدية هى صفاتٌ مرتبطةٌ بالكروموسوم Y غير أن الدّراسات المتأنية لم تمدُّنا بأىّ دليل على ذلك ربَّما باستثناء الأُذن المُشْعِرة حيـــث أثبتـــت الدّراســـات الجديدة بوضوح أن الجين المضاد موجُودٌ على الكروموسوم Yوهـــو مـــا يؤكـــد التّوارث المُرتبَط الكروموسوم Y (هولاندك).

و من أهم الأمراض المرتبطة بالجنس والتى تصيب الإنسان :

١- مرض عمى الألوان Color blindness.

٢- مرض سيولة الدمّ Haemophilia.

٣- مرض نقص G6PD

٤- مرض دتشن

٥- الكساح المقاوم لفيتامين د

(١) السلوك الوراثيّ لمرَض عمى الألوان فى الإنسان :

الفرد المُصاب بهذا المرض الوراثيّ ليس لديْه القدرة على التمييز بين اللّون الأحمر الخفيف واللّون الأخضر الخفيف أو الرمادى فى الضوء الخافت، وقد توجد حالات شديدة جداً من المرض تؤدّى إلى عدم القدرة على التمييز إطلاقاً بين اللّونين الأحمر والأخضر، وعلي هذا فإن الفرد المُصاب بهذه الحالة الشديدة من المرض يكون عُرضةً للتسبب فى حوادث الطُرُق العامَّة وخاصَّة إذا ما كانت مهنته قيادة السيارات، ولعلّ هذا المرض هو من أكثر الصِّفات المُرتبطة بالجنس حيث وجد أن نسبَة الإناث المُصابة هى ٠,٠٠٥ من مجموع الإناث.

ينتج هذا المرض عن جين متنح يرمز له بالرمز c ويُحمل على الكروموسوم X فقط بينما لا يَحمل الكروموسوم Y له أىّ أليل، أىّ أن التركيب الوراثىّ للذكر فى الإنسان يكون نصف متماثل سواء أكان للأليل السَّائد(0 C) أو المتنحّى(0 c) أما بالنسبة للأنثى فهى إمَّا مُتماثلة أصيلة للأليل السائد (CC)أو خليطة(Cc) أو متماثلة أصيلة للأليل المُتنحّى(c c) (أليل المرض).

(٢) السلوك الوراثىّ لمرض سيولة الدمّ Haemophilia:

يُعتبَر مرض الهيموفليا (عدَمْ قُدرَة الدمّ على التجلُّط) مثالاً لهذا النوع من الأمراض الوراثيَّة، وقد كان قديماً يُعدّ من الأمراض الخطرة بالنسْبَة للذكور المُصابين به إذ كان يسبب الموت بمجرد تعرُّضهم لأىّ حادث تسيل فيه دمائهم، أمَّا الآن وبتقدُّم الطبّ وعمليَّات نقل الدمّ ووجُود أدوية تساعد على التجلُّط أصبح فى إمكان هؤلاء المُصابين التعايش مع الحياة بشكل أقرب إلى الطبيعىّ، وزواج أحد هؤلاء الأشْخاص والذين يرمز لهم بـ X^h بزوجة عادية صحيحة فإن الأبّ سيورّث لبَناته الكروموسوم X ولأولاده الكروموسوم Y ولذلك فإن أحدا منهم لن يظهر عليه المرض وستكون الإناث فقط ناقلة للمرض، وعليه فإن الأمراض الوراثيَّة المُرتبطة بالكروموسوم X لا يُمكن أن تنتقل إلى الأبناء الذكور أبدا.

أمَّا فى حالة ما إذا كانت الأم حاملة لجين المَرَض (لكنها لا تعانى من

أعراض الهيموفيليا) وتزوَّجت برَجل سليم فإن الاحتمالات المُختلفة للتركيبات الوراثيَّة واردة، حيث أن نصف الأولاد سيكونون مُصابين فعليًّا بالمرض، ونصف البنات سيكن حاملات فقط لجين المرض بالرَّغم من أنها هى وزوجها أصحَّاء.

وبالتالى فإن سلوك هذا المرض هو سلوك العوامل الوراثيَّة المُتنحيَّة والمُرتبطة بالجنس حيث يرمز لأليل المرض بالرمز h وللأليل السَّائد بالرمز H، وحيث أن الرجل هو الفرد المختلف الجاميطات والأنثى هى الفرد المتماثل الجاميطات، فسوف نجد أيضاً أن هناك عدَّة احتمالات للتركيب الوراثىّ للذكور والإناث فى التزاوجات المُختلفة مشابه لما وجد فى مرض عمى الألوان بالإستعاضة بالـ h عن الـ c فى المرض السابق.

وُجد كذلك أن هذه الصفة تكاد تكون قاصرة على الذكور فقط (بنسبة ١٠٠٠٠/١) وبناء على الاحتمالات المتوقعة نتيجة التزاوج العشوائى بين الذكور والإناث فى العشيرة الإنسانية نجد أن احتمال هذا المرض بالنسبة للإناث سوف يكون بنسبة واحد لكل مائة مليون مولودة.

ونظراً لاحتمال حدوث الموت للأفراد الذكور (والإناث) المُصابون بهذا المرض قبل سن البلوغ فإن تكرار مثل هؤلاء الأفراد البالغين سوف يكون أقل مما سبق، لكن قد تعيش الأنثى المُصابة بالمرض إلى ما بعد البلوغ وتتزوَّج من شخص مُصاب أيضاً بهذا المرض (احتمال ضعيف جداً) وحصيلة هذا التزاوج أن تكون جميع الذكور والإناث مُصابة بالمرض، ومن جهة أخرى إذا تزوج شخص مُصاب بأنثى حاملة للمرض (سليمة ظاهرياً) أىّ خليطة التركيب الوراثىّ (احتمال ضعيف أيضاً) فنجد نصف البنات من هذا الزواج مُصابات بالمرض والنصف الآخر صحيح، هذا بالإضافة إلى أن نصف الذكور سوف يكونون مُصابين بالمرض والنصف الآخر سليم.

ولقد أخذ اليهود فى الاعتبار منذ ألفى عام ما يُعرف بقانون "تاسيز" والذى ينصّ على استثناء الذكور من الختان عندما يولدون لأمهات مُصابات بأمراض

... فى الدمّ نظراً لأن الذُكور فقط هم الذين يُصابون بمرض النزف عنـدما تكـون الإناث حاملات له، ومن الطريف تاريخيَّاً أن الملكة فيكتوريا كانت حاملةً لمرض نزف الدمّ وكذلك كانت بناتها وبالرَّغم من أنهن كن أصحاء تماماً إلا أنهـن قـد أدْخَلْن المرض فى العائلات المَلَكيَّة الروسيَّة والأسبانيَّة، ومن حُسن الحظ للعائلـة المالكة البريطانيَّة أن الملك ادوارد السَّابع لم يَرث المرض وعليه لم ينقُله لأفـراد العائلة المالكة من بعده.

٣-مرض نقص إنزيمالـ G6PD

ومن الأمثلة الأخرى للجينات المُتنحيَّة والمُرتبطة بالكروموسـوم X مَـرَض مرض نقـص إنـزيم الـ G6PD، وإنـزيم الجلوكـوز - ٦ - فوسـفات - ديهيدروجينيز G6PD إنزيم مهمٌّ جداً فى عمليَّة الأيض الخلـوىّ، ونقـص هـذا الإنزيم من خلايا الدمّ الحمراء يجعل الإنسان معرَّضاً ـ نتيجةً لتَكسُّر خلايا الـدمّ الحمراء ـ للإصابة بأنيميا شديدة وربَّما تكون مُميتة، والـذُكور إمَّـا مُصـابون بالمرض أو أصحاء، والإناث متباينات اللاقحة يكن فى العادة صحيحات غيـر أن كمية الإنزيم فى دمائهن تكون أقل من المعدل الطبيعى.

وهذا المرض شائعٌ بكثرة فى الزنوج وشعوب البحر المتوسِّط وهو نادرٌ فيما عدا ذلك من الشعوب، والاختلاف بين الشعوب من الأهميَّة بمكان وسنناقشه فيمـا بعد.

٤-مرض دتشن أو مرض التحلُّل العضلى

والمثال الرابع للصفة المتنحيَّة المُرتبطة بالكروموسوم X ألا وهـى التحلُّـل العضلى المعروف باسم دتشن وهو اسم العالم الذى وَصَفه لأوَّل مرَّة سنة ١٨٦٨، وهو مرضٌ خطيرٌ يظهر فى فترات الطفولة الأولى وأحد أهمّ أعراضه هى التمايل أثناء المشى (Waddling gait)، وفى سنوات العمر الأولى يشكوا هؤلاء الأولاد من صعوبة صعود السُلَّم بدون مساعدة وكذلك السقوط أو الوقوع علـى الأرض بسهولة، وقَبْل بلوغهم سن العاشرة يفقدون القُدرة على المشى ويلزمون الكراسـىّ

المتحرّكة وبالتّدريج تضعُف العضلات أكثر وأكثر فيلْزمون السَّرير وفى الغالــب يموتون قبْل وصولهم سن العشرين، وهذا المرض يوضِّح نقطــة أخــرى لإدراك طبيعة الأمراض المُرتبطة بالكروموسوم X، فبما أن الذكور المُصابين لا يعيشون لمدد طويلة فإن المرض ينتقل ـــ بالضرورة ـــ عن طريق الأمهــات الســليمات الحاملات للمرض.

وفى بعض الأحيان وبعد تحليل تاريخ العائلة الوراثىّ يكون الخـــال أو أحــد أقارب الأم هوالشخص الوحيد المُصاب بهذا المرض فى الأسرة، وبالتــالى فــإن حوالى ثلث الحالات المعروفة تكون نتيجةً لطَفْرة جديدة.

٥-الكساح المقاوم لفيتامين د

والكُساح عامَّةً سببُه إمَّا نقصٌ فى الكالسيوم أو نقصٌ فى فيتامين د و لذلك فإنه يستجيب للعلاج بفيتامين د، أمَّا فى مرض الكُساح المُقاوم لفيتـــامين د ـــ وكمــا يتبيَّن من الاسم ـــ فإن المرض يظهر بالرَّغم من وجُود كمية كافية من الكالسيوم وفيتامين د فى جسم المَريض وبالتالى لا يستجيب للعلاج بفيتامين د.

وهذا المرض فى صورته السَّائدة يصيب الذُّكور والإناث وإن كان فى الإناث يظهر بصورة مخففة عنه فى الذُكور، وطريقة توارث الصّفة الســائدة المُرتبطــة بالكروموسوم X تُشبه ظاهريًا توارُث الصّفة الموجُودة علــى الكروموســومات المتشابهة (الجسدية) وذلك لأن الأنثى المُصابة تنقُل المــرض لنصــف أولادهــا ولنصف بناتها ولكن هناك فرقٌ هامٌ الا وهو: فى حالة الصّفة السَّائدة المُرتبطــة بالكروموسوم X فى الذَّكر المُصاب فإن المرض ينتقل إلى كلّ بناته ولكنــه أبــداً لاينتقل إلى أىٍّ من أبنائه، وعلى ذلك فانه يكون فى مثل هذه العائلات زيادة فــى نسبة الإناث المُصابات بالمرض.

الإرتباط الجُزئى بالجنس Partial sex-linked

إذا ما وجدت صفة يتحكَّم فيها زوجٌ من الجينات وكلّ أليل من هــذا الــزوج

محمولٌ على كروموسوم الجنس X والأليل الآخر محمولٌ على الكروموسوم Y فعندئذ يقال لمثل هذه الصِّفة أنها صفة مُرتبطة إرتباطا جُزئيا بالجنس، ويُطلق عليها أحياناً "الإرتباط الوراثيّ الجنسى الجُزئى"، وهى تُطلق على الجينات الواقعة على الجزء المعروف بانه مُتشابه فى الكروموسومات X،Y Psoudoautosomal region حيث يحدُث تبادل كروموسومى بين هذين الجزأين المتشابهين فى الكروموسومين الجنسين أثناء عمليَّة الانقسام الإختزالى، وهذا بالفعل ما تمَّ الحصول عليه فى كلٍ من الإنسان والدروسفيلا حيث وجد أن هناك أجزاءاً من الكروموسوم Y تماثل أجزاءاً من الكروموسوم X، أو بمعنىً آخر أنه إذا ما وجد أليل محمولٌ على الكروموسوم X فى هذه الأجزاء فإن أليله يكون محمولاً على الكروموسوم Y، فماذا نتوقع إذن لسلوك مثل تلك الصِّفات المُرتبطة إرتباطاً جُزئياً بالجنس؟ سنجد أن أزواج الجينات المُرتبطة إرتباطاً جُزئياً بالجنس سوف تنعزل عن بعضها وتنتقل من جيل إلى آخر مثلما شاهدنا فى سلوك الصِّفات الّتى تُحمل جيناتها على الكروموسومات الجسميَّة، مع مُلاحظة أن الأليلات المحمولة على الكروموسومات الجسميَّة سوف تكون مستقلة تماماً عن الجنس، وعلى النقيض من ذلك فإن الأشكال المظهريَّة المُتحصَّل عليها من مثل هذه التزاوجات الّتى تحدُثها الصِّفات المُرتبطة إرتباطاً جُزئياً بالجنس سوف تتوقف على جنس الأفراد الداخلة فى هذه التزاوجات.

ومن أمثلة الصِّفات المُرتبطة جُزئيا بالجنس فى الإنسان :

- عمَى الألوان Total color blindness
- إلتهاب الشبكيَّة المُلوَّن Reinitis Pigmentosa

الصِّفات المُتأثِّرة بالجنس Sex-influenced genes:

تختلف الصِّفات المُتأثِّرة بالجنس عن تلك المرتبطة بالجنس فى أن الصِّفة المُتأثِّرة تظهر فى الجنسين بالنسبَة للتراكيب الوراثيَّة المتماثلة سواءً كانت السَّائدة الأصيلة و المتنحية الأصيلة بنسَب تتوقف على الجنس ذاته، أمَّا الأفراد الخليطة

التركيب الوراثىّ فعلاقة السِّيادة لأليلى زوج الجينات المتحكِّم فى وراثـة الصِّـفة المُتأثِّرة بالجنس تتوقَّف على جنس الفرد الحامل لهذا التركيب الوراثىّ الخليط، كما يجب أيضاً أن نتذكر بأن الصِّفات المُتأثِّرة بالجنس تختلف عـن تلـك المُرتبطـة بالجنس فى أن الأولى يتحكم فيها جينات محمولة على الكروموسومات الجسـميَّة autosomes والثانية يتحكم فيها جينات محمولة على الكروموسوات الجنسيَّة.

ومن أشهر أمثلة الصِّفات المُتأثِّرة بالجنس هى صفة الصَّـلَع فـى الإنسـان (Baldness)، هناك أسباب عديدة تؤدِّى إلى صَلَع الرأس فى الإنسان ، وقد تكون هذه الأسباب مرضية أو نتيجة للمعاملة بالإشعاع أو ربَّما نتيجة لإضطرابات فـى افرلزات غدد مُعيَّنة مثل الغدة الدرقية Thyroid gland، وكل هذا لا ينفـى أن هناك من الأدلة العلمية ما يؤيد أن هذه الصِّفة تسلك سلوكاً وراثيَّاً، ولعلنا نلاحـظ أن صفة الصلع شائعة الإنتشار بين الرِّجال ونادرة الحدوث بين النساء، وفى حالة إذا ما وجدت أنثى صلعاء فإن شعرها لا يتساقط تماماً من قمة الرأس ولكن فقـط كثافته تقل بدرجة كبيرة، وصفة الصَّلع صفة وراثية يتحكم فيها زوجٌ من الجينات موجُودٌ على أحد الكروموسومات الجسميَّة.

الأليلات المُتعدِّدة والأثر المُتعدِّد للجين

Allelism and Pleiotropism

إن الاختلاف الوراثىّ فى صفة من الصِّفات والذى أدَّى مثلاً إلى ظُهور لون جديد فى زَّهرة ما إنما يرجع إلى أن العامل الوراثىّ الأصلى الذى يتسـبب فـى ظُهورِ هذا الزَّهرة قد حدث له تغيُّر مفاجئ ومستديم جعله يُنتج فى الزَّهرة لونـاً جديداً ومختلفاً، هذا التغيُّر المفاجئ المستديم هو ما يُطلَق عليه اسـم الطَّفـور أو الطَّفْرة.

أىّ أن الطَفْرة أدَّت إلى وجُودِ صورتين مختلفتين لـنفس الجـين أو العامـل الوراثىّ، الصورة الأولى تعطى اللَّون الأصلى والصورة الجديـدة تعطـى لونـاً جديداً، هاتان الصورتان المختلفتان لنفس الجين هما الألـيلان أوالأليلومورفيـان الخاصَّان بالموقع الجينىّ المحدد (locus) معنى ذلك أن كلَّ واحـد مـن هـذين الأليلين يحتل كلٌ على حدَه نفس الموقع على كروموسوم معين.

ومعنى ذلك ايضاً أن هناك احتمالات لطَفْرة قادرة على انتاج صـور عديـدة لنفس الجين وتحتلّ هذه الصور نفس الموقع الجينىّ على نفس الكروموسوم الـذى يحمل هذا العامل الوراثىّ ونتيجة لذلك يكون فى العشيرة سلسـلة مـن العوامـل الوراثيَّة الأليلومورفيَّة تعرف باسم الأليلات المُتعدِّدة (Multiple alleles)، هـذه الأليلات هى مجموعة من العوامل الوراثيَّة أوالجينات، وأىّ اثنين منهمـا يكوِّنـا زوجا أليلومورفيَّاً واحدا، ومعنى ذلك أن الفرد الثنائىُّ التركيب الوراثىّ لا يحمـل إلا عاملين اثنين فقط.

الأليلات المُتعدِّدة Multiple alleles

ولكن وجُود أكثر من زوج من الأليلات يُؤثِّر على الصِّفة يعرف فى مثل هذه الحالة باسم الأليلات المُتعدِّدة، وقد سبق أن بيَّنا أن الأليلات تُستَخدم للدَّلالة علـى زوج واحد من العوامل المتفارقة، ويجب ملاحظة أنه فى هذه الحالـة كمـا فـى

الحالات الأليلية دائماً نجد أن الفرد الثنائى تكون خلاياه الجسميَّة ثُنائيَّة المجموعة الكروموسوميَّة وبالتالى لا يحمل إلا عاملين اثنـين فقـط وجاميطاتـه أُحاديَّـة المجموعة الكروموسوميَّة الوراثىّ لا تحمل إلا عامل واحد فقط وليس ادل علـى ذلك من طريقة توريث فصائل الدم فى الإنسـان فـيم يعـرف بنظـام (ABO .sysem)

فصائل الدمّ فى الإنسان (Blood Groups in Human):

نعلم جميعاً أهميَّة عمليَّات نقل الدمّ من شخص سليم إلى شخص مُصاب إثْـرَ حادثة مُعيَّنة أو بعد عمليَّة جراحيَّة أوأىِّ نزيف حادٌ فُقدَت فيه كمية كبيرة من الدم، ونعلمُ أيضاً أن عمليَّة نقل الدمّ هذه لا تتمُّ جُزافاً ولكن بعد ما يقوم الطبيب بتحديد نوع فصيلة الدمِّ للشخص المُصابِ ليُحدِّد بالتَّالىّ فصيلة دم المتبرِّع حتى تتوافـق الحالتان معاً ولا يحدث ضررٌ للشخص المَريض، وقديماً لوحظت بعض حـالات يموت فيها الشخص بعد عملية نقل الدمٌ، وبالفحص وُجد عدم توافق دم المتبـرِّع والمريض مما أدَّى إلي تجلُط هذا الدمّ، لذا فإن معرفة فصائل الدمّ فى الإنسان كان لها الأهميَّة القُصوى التى تناولها الباحثون، الأمر الذى أدَّى إلى الاعتقاد فى وجُود إختلافات جوهريَّة بين دم أىّ شخص وآخر أساسها وراثىٌّ، هذه الاختلافات مـن المُمكن أن نفهمها بشئ من التفصيل كما يلى: يتكون دمُ الإنسـان مـن جُـزئين أساسيين هما: (١) الخلايا Cells (٢) المصل Plasma.

وفيما يلى ملخَّص للتفاعلات الَّتى يمكن أن تحدُث بـين الأجسـام المناعيَّـة الموجودة على كُرات الدمّ الحمراء من أفراد ينتمون إلى الفصائل الأربعـة مـع مصلٍ مأخوذ من فصيلة دم أخرى.

الأفراد ذوو فصيلة الدمّ A تحتوى كرات دمهم الحمراء على الأجسام المناعيَّة A بينما مصلهم يحتوى على الأجسام المضادة B ولهذا فإنه من السَّلامة أن يُنقل لهم كرات دم حمراء (أو دم) من شخص فصيلة دمه A، والعكس بـالعكس فـى الأفراد أصحاب فصيلة الدم B، تحتوى خلاياهم الحمراء على الأجسام المناعيَّة B

بينما مصلهم يحتوى على الأجسام المضادة A ولهذا فإنه من السَّلامة أن يُنقل لـــه كرات دم حمراء (أو دم) من شخص فصيلة دمه B.

ملحوظة: أوضحت الدِّراسات فيما بعد وجُود أربعة أقسام من فصيلة الـــدمّ A وهى A_1, A_2, A_3, A_4 ووجُود ثلاثة أقسام من فصيلة الدمّ B وهى B_1, B_2, B_3.

أمَّا الأفراد ذوى فصيلة الدمّ AB لا يحتوى مصلهم على أية أجسام مضـــادة وبالتالى يُمكنهم أخذ كرات دم حمراء (أو دم) من أىّ فرد مهما كانـــت فصـــيلته وعلى ذلك فقد اُصطُلح على أن يُطلق على صاحب هذه الفصيلة اسم "مستقبل عامٌّ" Universal acceptor.

وعلى النقيض مما سبق نجد أن الأفراد ذوى فصيلة الدمّ 0 يحتوى مصـــلهم على كلا النوعين من الأجسام المضادة بينما كرات الدم الحمراء لا تحتوى علـــى أىّ نوع من الأجسام المناعيَّة ولهذا فأمانٌ أن يُنقل منهم كرات دم حمراء إلـــى أىّ شخص آخر مهما كانـــت فصـــيلته وقـــد اصـــطُلح علـــى تســـميتهم "مُعطِـــى عامٌّ" Universal donor.

السُّلوك الوراثىّ لفصائل الدمّ ABO:

وجد العُلماء من خلال دراستهم لسجلاَّت النسَب لعددٌ كبيرٍ من العـــائلات أن السُّلوك الوراثىّ لهذه الفصائل يعتمد أساساً على وجُود سلسلة من الأليلات المُتعدِّدة Multiple alleles وأن أىّ فرد من الأفراد يُوجد فى تركيبته الوراثية زوجٌ واحدٌ فقط من هذه السلسلة، فإذا ما تركنا الآن جانباً تقسيمات الفصيلة Bو A الداخليَّـــة واستعملنا الرمز i, I للدَّلالة على هذه الجينات فإنه يُمكننا القـــول بـــأن التركيـــب الوراثىّ للأفراد يكون كما فى الجدول الآتى:

وعلى هذا فإن فصيلة دم الفرد تتحدَّد عند الإخصاب ولاتتغيَّر على الإطـــلاق طوال فترة حياته إلا فيما ندر مثلما يحدث فى بعض الأمراض السرطانيَّة.

إتضح لنا – كما سبق– الأهميَّة العمليَّة لفصائل الدمّ ABO بالنسْبَة لعمليَّة نقل الدم، وكذلك يستطيع أن يقدم تحليل التركيب الوراثىّ لهذه الفصائل معلومات مهمة جداً بالنسْبَة لقضايا الأبوَّة والبنوَّة (نسب الأطفال)

الشكل الظاهرى (الفصيلة)	التركيب الوراثى
0	ii
A	$I^A I^A$ أو $I^A i$
B	$I^B I^B$ أو $I^B i$
AB	$I^A I^B$

فإذا كان لدينا أسرتان وكانت فصائل الدمّ الخاصَّة بهما كما يلى: فى الأسرة الأولى كان الأب AB والأم A، وفى الأسرة الثانية كانت فصيلة دم كلا الأبــوين 0، وتنازعت الأسرتان قضائيّاً على طفليهما اللذين استبدلاهما عن طريق الخطــأ بمستشفىً للولادة وكان أحد الطفلين 0 والآخر B.

ومن هذه البيانات ومن فهمنا للسُّلوك الوراثىّ لفصائل الدم ABO يتضح لنــا أن الطفل الأوَّل لايُمكن أن يكون ابناً للأسرة الأولى،(تركيبه الوراثى ii) ولكــن يُحتمل أن يكون ابناً للأسرة الثانية وكذلك بالنسْبَة للطفل الثانى لا يُمكن أن يكــون ابناً للأسرة الثانية ولكن يحتمل أن يكون ابناً للأسرة الأولى، وبذلك فقد تمَّ الحكــم لكل من الأسرتين بنسَب طفليهما نتيجةً لهذا الاختبار البسيط.

كذلك من المهم هنا أن نشير إلى أن دراسة وفهم السُّلوك الوراثىّ لفصيلة الدمّ ABO تفيد جداً فى نفى الأبوَّة نفياً قاطعاً ولكن هذه المعلومات مازالت حتى الآن غير قادرة على إثبات البنوَّة إثباتاً قاطعاً، وهى فى جميع الأحوال تعطى احتمالات محددة.

وراثة السِّيادة التعادليَّةCodominant inheritance

فصيلة الدمّ The MN series MN:

تعطى أجسام الدم المناعيَّة N.M نموذجا لانعزال زوج واحد من الألـــيلات الأوتوسومية ذات السيادة التعادلية والتى يمكن دراستها فى عشيرة البشـــر، فلقـــد اكتشف العالمان لاندشتانير وليفين (Landsteiner & Levine) عام ١٩٤٧ هذه الفصيلة من دم الإنسان ووجدا نوعين جديدين من الأجسام المناعيَّة تحملها أيضـــا كرات الدمّ الحمراء، ورمزا لهذه الأجسام المناعيَّـــة الجديـــدة بـــالرمز N وM، ولاحظا كذلك أن مصل الإنسان لا يحتوى طبيعيًّا على أجسام مضادة لهذه الأجسام المناعيَّة وعلى هذا تعتبر هذه الفصيلة غير مهمة فى عمليَّات نقل الـــدمّ، وإنمـــا ترجع أهميَّتها إلى الناحية الوراثيَّة حيث اُستنتج وجُـــود أليلـــين همـــا L^N, وL^M وعلاقة السِّيادة بينهما من نوع السِّيادة التعادليَّة Codominance أىّ بمعنى أن أىّ شخص قد يحمل على كرات دمه إحدى هاتين المجموعتيْن أو الاثنتـــين معـــاً أو بمعنى آخر أن يكون الفرد من فصيلة الدمّ N أو أن يكون من فصيلة الـــدمّ M أو أن يكون من فصيلة الدمّ MN نتيجة وجُود السِّيادة التعادليَّة، لهذا فـــإن التركيـــب الوراثىّ للفرد من فصيلة الدمّ M هو L^M L^M والتركيب الوراثىّ للفرد من فصيلة الدمّ N هو L^N L^N والتركيب الوراثىّ للفرد من فصيلة الدمّ M_N هو L^M L^N.

لوحظ بعد ذلك أيضاً أنه فى بعض الحالات وعند استعمال مصل لايحتـــوى على أجسام مضادة لأىٍّ من الأجسام المناعيَّة N,M فإن هذه الأجســـام المناعيَّـــة على الرغم من ذلك تتجمَّع فى هذا المصل، الأمر الذى استدعى الدِّراسة الدَّقيقـــة والتى أدَّت إلى اكتشاف نوعين جديدين من الأجسام المناعيَّـــة الاخـــرى شـــديدة الإرتبـــاط بالأجســـام المناعيَّـــة M-N بواســـطة العـــالمين Walsh and Montgomery فى نفس العام حيث أُصطلح على الرمز إلى هاتين المجموعتيْن بالرمز S ,s، وفى الإنسان وجد أن أىّ فرد قد يحمل الأجسام المناعية S أو s أو كليهما معاً أىّ بمعنى أن علاقة السِّيادة بينهما أيضاً من نوع السِّيادة التعادليَّة.

من هذه المعلومات جميعها سوف نجد أربعة أليلات مُختلفـة وهـي: L^{MS}, L^{Ms}, L^{NS}, L^{Ns}. والتى منها نستطيع تكْوين تسعة احتمالات لأشـكال مظهريـة مُختلفة بالنسْبَة لفصائل الدمّ هذه (MN).

الجين متعدد التأثير Pleiotropic

وهى جينات يُؤثِّر كلٌ منها على صفة ظاهريَّة مُعيَّنة ولكنها أيضاً تؤثِّر على أجزاء أخرى من جسم الكائن الحى ليس بينها وبين بعضها أية علاقة، وفى هـذه الحالات يطلق على مثل هذا الجين "جين متعدد التأثير" Pleiotropic.

وأشهر مثال للتأثير المُتعدِّد للجين هي طَفْرة الرِّيش البرِّيمـى فـى الـدَّجاج Frizzle feathers حيث ظهرت هذه الطفْرة التى تتسبَّب فـى ضـعف الـرِّيش وتقصُّفه ممّا يؤدِّى إلى تعْريَة جسم الدجاج، وبالتالىّ لا يستطيع المحافظـة علـى درجة حرارته.

والدجاج الذى يحمل هذه الطَفْرة يختلف عن الأفراد عاديَّة الرِّيش فى سلسلة من الفروق الأخرى الشاذة مثل: عدم اكتمال نمو المبايض عند الإناث ممَّا يـؤدِّى إلى قلَّة انتاج البيض وضعف الخصوبة عند الذكور، ولوحظ أيضـاً أن الأفـراد تكون صغيرة الحجم وضعيفة البنيان وغير قادرة على مقاومـة الاخـتلاف فـى درجات الحرارة ولذلك ترتفع نسْبَة النفوق (الموت) بينها، وهناك أيضـاً صـفات أخرى نتيجة لتأثير هذا الجين مثل كبر القلب وسرعة النبض ... الخ.

وقد دلَّت الدِّراسة الوراثيَّة أن هذه الصِّفة ألا وهى صفة الرِّيش البرِّيمى تتأثَّر بزوج واحد من الجينات وهو الجين f.

ويظهر "التأثير المُتعدِّد للجين" فى الإنسان فى بعض الأمراض الوراثيَّة ومنها على سبيل المثال لا الحصر:

١- أنيميا الخلايا المنجليَّة Sickle cell anemia

٢- ومرض فنيل الكابتونيوريا.

فالمرض الأوّل وهو أنيميا الخلايا المنجليّة يَنتُج عن تغيُّر فى شكل كرات الدمّ الحمراء فبدلاً من كونها مستديرة الشكل (طبيعيَّة) نجدها تأخذ أشكالا غير منتظمة وتُصبح منجلية الشّكل، وعادةً يُصَاحب هذا المرض بعيب فى تركيب الهيموجلوبين الأمر الذى يؤدّى بالتالى إلى الإصابة بمرض الأنيمياً (فقر الدم).

والمرض يرجع إلى جين سائد أُطلق عليه Sk، هذه الأعراض السّابقة للجين Sk تُعتبر هى التأثير الأصلىّ له، ولا يقتصر تأثيره على هذه الأعراض بل نجد أن الخلايا المنجليَّة والتى تحتوى على هيموجلوبين غير طبيعىّ تتجمَّع وتتكسَّر داخل الطّحال ممّا يؤدّى إلى تضخمه، والأنيميا تؤدّى إلى الضعف والفتور ونشاط غير طبيعىّ لنخاع العظام وزيادة حجمه وبالتالىّ زيادة استطالة الرأس، وأيضاً تعمل الخلايا المنجليّة على إعاقة الدّوْرة الدمّوية فى سيرها الطبيعىّ ممن يؤدِّى إلى الإقلال من نشاط الرئة ...الخ.

وعلى ذلك فإننا نجد أن تأثير هذا الجين لا يتوقّف فقط على عضو واحد أو صفة واحدة بل يشمل هذا التأثير غالبيَّة أعضاء الجسم وصفاتها، والنتيجة النهائية لهذا هو الإقلال من المحصّلة النهائية للنشاط الحيوى عند الإصابة بهذا المرض.

الأليات الكاذبة Pseudoalleles

رأينا فيما سبق أن هناك عدَّة صفات لكائنات مُختلفة يتحكّم فيها سلسلة من الأليلات المتعدِّدة، ولقد كان إلى عهد قريب يُعتقد أن سلوك كلاً من لون العين فى حشرة الدروسفيلا وفصيلة الدمّ Rh فى الإنسان من هذا النوع أو بمعنى آخر هما صفتان يتحكّم فى وراثتهما سلسلة أليلات متعددة، ولقد ساد هذا الاعتقاد لفترة طويلة لكن الدّراسات الوراثيَّة الحديثة أثبتت أن المُتحكِّم الفعلى فى مثل هذه الصّفات (لون العين فى الدروسفيلا وفصيلة الدمّ Rh فى الإنسان) هو فى الحقيقة مواقع جينيَّة مُختلفة مستقلّة عن بعضها ولكنها شديدة الإرتباط بعضها البعض Closely linked.

لون العين فى الدروسفيلا

١- العاملان الوراثيّان r, w هما من الناحية الوظيفية أليلين Functionally allelic حيث أن كلاً منهما يُؤثّر على نفس الشكل المظهرىّ إلا وهو لون العين.

٢- أمّا من الناحية التركيبيّة فإن هذين العـــاملين الــوراثيين ليســا أليلــين Structurally non allelic حيث أن هما يشغلان موقعين جينــين مختلفين نتيجة ظهور تراكيب جديدة بنسة عبــور لا تتجــاوز الـــ ٠,٠٠١

ولهذا فلقد أطلق مُصْطلح أليلات كاذبة Pseudoalleles لتسمية هذه الجينات والّتى تتصف بالخصائص التّالية:

١- جينات تتحكّم فى صوَر مُختلفة لنفس الصّفة.

٢- جينات تقع على مواقع جينية متقاربة جداً جداً فى نفس الكروموسوم.

٣- مُعدّل العبور بين مثل هذه الجينات منخفض جداً جداً .

وبناء على ظاهرة الأليلات الكاذبة هذه فإننا يُمكننا القول بأن الجين لا يُمكــن أن يكون فى نفس الوقت:

١- وحدة وظيفية Unit of function.

٢- وحدة بنائية Unit of structure.

أو بمعنىً آخر فإنه يُمكننا القول بأن الجين كوحدة بنائية قد يكون أصغر مـــن الجين كوحدة وظيفية.

وقد أدّت هذه النتائج إلى إغفال الفكرة الكلاسيكية القائلة بأن الجين هو وحـــدة

وراثيَّة غير قابلة للتجَزُّئ، أىّ أن الجين الكلاسيكى هذا قابل للتجَــزُّئ ويتكــون داخلياً من الوحدات الّتى يُمكن أن يحدُث بينها عبور والّتى يُمكن كذلك أن يحــدُث فى كلّ منها طَفَرات مستقلة.

أمَّا من ناحية منشأ تلك الأليلات الكاذبة Origin of pseudoalleles فلقــد وُضعَت عدَّة آراء لتفسير منشأها نلخصها فيما يلى:

رأىٌ يقول بأنه إذا حدث كسران Two breaks فى الكروموسوم ثــم تــأخُر التصاق الأطراف المُنكسرة إلى ما بعد تَضاعُف الكروموســوم Chromosome replication فإن ذلك يُؤدّي إلى وجُود قطْعة كروموسوميَّة مكرَّرة، ثــم يحــدُث تمايُز بعد ذلك فى وظيفة كلّ من هذين الجينين المتماثلين والمتجــاورين نتيجــة للطَفَرات مثلاً، والنتيجة النهائية أنهما يعملان كأليلان كاذبان.

ورأىّ ثان يقول أنه بالنسْبَة لجينين مختلفين متجاورين فإن الطَفَرات فى واحد منهما قد تجعله يؤدّى وظيفة مشابهة للوظيفة الّتى يؤديها الآخر وبالتالىّ يصبحان أليلين كاذبين.

وأخيرا هناك رأىٌ ثالثٌ يقول أنه عادةً توجد جينات تُوَدّى وظائف متشــابهة ولكنهــا محمولــة علــى كروموســومات مُختلفــة ونتيجــة لإعــادة الترتيــب Rearrangement بسبب حالات الشذوذ الكروموسومىّ وحــدوث كســور فــى الكروموسومات وتبادل أجزاء بينها فإن هذه الجينات المتشابهة الوظيفة والمحمولة على كروموسومات مختلفة قد تتجمَّع وتتجاور فى كروموسوم واحد وتكون النتيجة ظهور حالة الايلات الكاذبة.

فصيلة الدمّ ريسس أو الأجسام المناعيَّة Rh The Rh factor

من أهم الأجسام المناعيَّة المعروفة حالياً هى الــ Rh والتى اكتشــفت عــام ١٩٤٠ بواسطة العالمين لاندشتايبى وفينر Landsteiner and Fiener عنــدما أخذا دماً من فصيلة القرود المعروفة باسم *Macaca rhesus* وحقناه فى جســم

الأرنب، لوحظ أن الأرنب يكوّن أجساماً مضادة لها القدرة على تجميع Agglutinate كرات الدمّ الحمراء المأخوذة من أىّ قرد من قرود فصيلة الريسس وعلى هذا فلقد استنتجا أن كرات الدمّ الحمراء الخاصة بهذه القرود تحمل أجساماً مناعيَّة معيَّنة رمزا له بالرمز Rh.

دلت الاختبارات على دم الإنسان بعد ذلك أن غالبية الأشخاص ينتجون هذه الأجسام المناعيَّة فى دمهم حيث أن ٨٥% من الأمريكان يحملون هذا الأجسام المناعيَّة على كرات الدم الحمراء، وترتفع هذه النسبة بين الأمريكان السُّود لتصل إلى٩١%، مثل هؤلاء الأشخاص يطلق عليهم "موجبو الـ Rh" أىّ Rh-positive أمَّا النسبَة الباقية للأشخاص الذين لا يحملون هذا الأجسام المناعيَّة فيطلق عليهم "سالبوا Rh" أىّ Rh-negative.

الأساس الوراثىّ لفصيلة الدمّ الريسس:

أوضحت الدِّراسات الوراثيَّة على وجُود نظام وراثىّ يتحكَّم فى صفة فصيلة الدمّ Rh الموجبة، فى هذا النظام تصبح صفة انتاج الأجسام المناعيَّة Rh هى صفة سَّائدة سيادة تامة على صفة عدم انتاج الأجسام المناعيَّة Rh ووجُود زوج واحد من العوامل الوراثيَّة مسئول عنها، مع إعطاء الرمز (R-r) للدَّلالة على هذه الصِّفة، وبذلك فإن الأفراد موجبى الريسس يكون تركيبهم الوراثىّ إمَّا RR أو Rr بينما التركيب الوراثىّ للأفراد سالبى الريسس فيكون هو rr.

بعد اكتشاف لاندشتاينر وفينر لهذه الفصيلة من فصائل الدمّ المهمة اُكتشف العديد من الأجسام المناعية للـ Rh حيث بلغ عدد هذه الأجسام المناعيَّة حالياً ٤٠ وبذلك يكون قد اتضح أن النظام التوارثى المسئول عن هذه الصِّفة أكثر تعقيداً ممّا كان يعتقد فى بادىء الأمر، وقد قدَّم كل من Race and Sanger عام ١٩٦٨، وGiblett عام ١٩٦٩ تفاصيل لتركيب فصيلة الـ Rh المعقّد هذا.

وبناء على هذه المعلومات الَّتى تجمعت فقد وُضعت نظريتان تحاول كلٌّ منهما إعطاء التفسير الوراثىّ المتحكّم فى هذه الصِّفة، أحدهما وُضعت بواسطة العالم

الأمريكى فينر Feiner عام ١٩٤٤ والثانية بواسطة العـالم الإنجليـزى فيشـر Fisher وآخرون عام ١٩٤٧، ولكلّ من هاتين النظريتين مميِّزاتها وعيوبها.

وتفترض **نظرية فينر** وجُود سلسلة أليلات متعددة تشمل على الأقـل عشـرة أليلات تتحكّم فى توارث هذه الصِّفة وبالطبع هذه الأليلات المُتعدِّدة تشغل موقعـا جينيا واحدا (على الكروموسوم رقم ١٠)، وبعض هذه الأليلات شائع الانتشـار والبعض الآخر نادر، وتفترض أيضاً هذه النظريَّة أن كلّ أليل من هذه الألـيلات المُتعدِّدة (ماعدا الأليل r) مسئولٌ عن انتاج نوع واحـد أو أكثـر مـن الأجسـام المناعيَّة المُختلفة للـ Rh، أمَّا بالنسْبَة للأليل r ــ فكما قلنا ــ لا ينتج أىّ أجسام مناعيَّة ولذلك فلقد اُصطلح على أن يطلق عليه كلمة Amorph.

أمَّا بالنسْبَة **للنظرية الثانية الَّتى وضعها فيشر** فإنها تفترض وجُود ثلاثة مواقع جينية على الأقل قريبة جداً من بعضها وشديدة الإرتباط مع بعضها الـبعض، أو بمعنىً آخر وجُود موقع جينى مركّب مكوَّن من ثلاثة أليلات كاذبة، وبالطبع فإن كلّ موقع جينى من هذه المواقع الثلاثة سوف يشغله أليلان، هذه المواقع الجينيَّـة الثلاثة رُمز لها بالرموز D,d, C,c, E,e ولقد أوضحت الأدلَّة على أن ترتيب هذه المواقع الثلاثة المُختلفة على النظام التالىّ: -D-C-E-

كما أوضحت الدِّراسات أيضاً أن السِّيادة منعدمة بين هذه الأزواج الثلاثة من الأليلات، بمعنى أن كرات الدمّ الحمراء الّتى يحملها الفرد ذو التركيب الـوراثىّ Cc تحمل على غشائها نوعين من الأجسام المناعية (C,c)، وكذلك فإن كـرات الدمّ الحمراء فى الشّخص ذو التركيب الوراثىّ Ee تحمل على سطحها نوعين من الأجسام المناعيَّة(e,E).

أمَّا بالنسْبَة لزوج الأليلات D-d فإن أجساماً مضادة تتكوَّن للأجسام المناعيَّة D فقط ولا توجد أجسام مضادة للأجسام المناعيَّة d، ومن ذلك نستنتج أنه يُمكـن التعرُّف على الأفراد ذوى التركيب الوراثىّ dd باختبار دمهم بالجسم المضـاد D حيث أن الجسم المضاد لن يُجمِّع كرات دمهم لعدم احتوائها على الأجسام المناعيَّة

D، أمّا هؤلاء الأفراد الذين يتجمّع دمهم بواسطة الجسـم المضـاد D فتـركيبهم الوراثىّ إمّا DD أو Dd ، وللتفرقة بين هذين التركيبين الوراثيين يلـزم فحـص التراكيب الجينيّة الخاصة بأبنائهم.

ومن ناحية أخرى فقد اتضح أن الجسم المضاد D هو الذى يسبب تفتت كرات الدمّ الحمراء فى بعض حالات الحمل وعلى ذلك فلقد أصطلح على اعتبار أن كلّ التراكيب الوراثيّة الّتى تحتوى على الجين D موجبة الـ Rh أىّ +Rh واعتبار السلبى الـ Rh أىّ -Rh هم هؤلاء الأفراد الذين لا يحملون فى تركيبهم الوراثىّ العامل D ولكنهم يحملون الأليل d فى حالة متماثلة (dd).

ثمّ اكتشفت بعد ذلك طريقة وقائية تمنع جسم المرأة الحامل والتى فصـيلتها سالب Rh من تكوين أجسام مضادة للجسم المناعى D فى حالة ما إذا كان الجنين موجب الـRh وتعتمد هذه الطريقة الوقائية على وجُود نوعين من هذه الأجسـام المضادة:

١- أجسام مضادة كاملة Complete anti D وهى قـادرة علـى تجميـع وتكسير كريّات الدمّ الحمراء الحاملة للجسم المناعى D.

٢- أجسام مضادة غير كاملة Incomplete anti D وهى غيرُ قادرة علـى تجميع وتفتيت كريّات الدمّ الحمراء الحاملـة للجسـم المنـاعى D، وبالرّغم من ذلك فإنها قادرةٌ على الالتصاق بكريّات الدمّ الحمـراء موجبة الـ Rh فى مناطق استقبال مُعيّنة حيث تسلبها القدرة علـى التفاعل وإنتاج الأجسام المضادة (anti-D)، فـإذا مـا حُقنـت الأم بجرعة من الأجسام المضادة الغير كاملة هذه فى خلال ٧٢ سـاعة بعد ولادتها لطفل موجب الـ Rh فإن ذلك يمنع كـرات دم الطفـل الحمراء والّتى كانت قد مرت إلى الدّوْرة الدمّوية للأم أثناء الحمـل من أن تكوّن أجساماً مضادة (anti-D).

ويُمكن الحصول على الأجسام المضادة الغير كاملة بحقن رجل سـالب الـ Rh بدم موجب الـ Rh.

وراثة الجينات المُتعدِّدة

Multiple Gene Inheritance

مفهوم الجينات المُتعدِّدة (Polygene Concept)

يعرف التعدد الجينىّ Polygene بانه الجين الذى له بمفرده تأثيرٌ طفيف علـــى الشّكل الظاهرى ولكن بالاشتراك مع عدد قليل أو كثير مـــن الجينـــات الأخـــرى يستطيع التحكم فى صِفة كميَّة مثل الطُول، ويختلف نظام الوراثـــة الكميَّـــة عـــن الوراثة المندلية فى ظهور سلسلة متدرجة للصفة بين أبوين مختلفين، ويؤخذ فـــى الاعتبار متوسطات وتباينات العشائر وليس القيم المنفصلة للأفراد، وتؤثر العوامل المُختلفة مثل التفوُّق والتأثيرات السيتوبلازمية والتفاعل بين الجينات ونواتج الجين والتفاعل مع البيئة على هذه المتوسطات والتبايُنات، أىّ أن الوراثة الكميَّة عبـــارة عن مفهوم مندلىّ يُدرَّس على أساس إحصائى.

وحيث أن مُعظم صفات النباتات والحيوانات المستأنسة والّتى لها تأثير عملى ملموس (مثل الطُول والوزن والوقت اللازم للوصول للنضج والصّفات الّتى لهـــا صلة بالتغذية) تعتمد على الوراثة الكميَّة فقد تم توجيه الكثير من الإهتمام حـــول هذه القاعدة، فإذا أمكن حصر وتصنيف المشاريع التجريبية الّتى تتم فى المراكـــز البحثية فى العالم الآن فسنجد أن حوالى ٨٠-٩٠% منها يتضمن دراسة الوراثـــة الكميَّة، كما أن بعض الصّفات البشريَّة الّتى لها أهميَّة عالية مثل الذكاء إنما تعتمد على الجينات المُتعدِّدة .

ويعتمد توارث الصّفات الكميَّة على التأثير التجمُّعى أو التراكمى لعديـــد مـــن الجينات يُسهم كلّ منها بنسبَة صغيرة من التأثير على الصّفة ككل، وهى فى ذلـــك على عكس توارث الصّفات الّتى يعتمد ظُهور الصّفة فيها على جين واحد أو عـــدد قليل من الجينات المتفاعلة، و يمكن قياس الصفة الكميَّة كما يُمكن تحليـــل هـــذه

القياسات إحصائياً، وإذا كان للعوامل البيئيَّة أيضاً تأثير على الناتج النهائى لهــذه الصِّفات (مثل الطول والوزن وكثافة اللون) فلابد حينئذ من فصل المكون الوراثىّ أو المكافئ الوراثىّ لهذه الصِّفة عن تأثير البيئة، كما أن مُعظم التَّبايُن فى بعــض الصِّفات مثل صفة لون الحبة فى القمح ولون الجلد فى الإنسان يكون وراثياً تحت الظروف العادية.

التمييز بين التوائم أحاديَّة وثنائية الزَّيجوت:

Distinguishing Monozygotic and Dizygotic Twins:

إن ميكانيكيَّة انقسام الزَّيجوت عبارة عن حدَث عشوائىّ غير مُنتظم يحــدُث بتكرار متساوي تقريباً فى المجتمعات البشريَّة، ولم يُعرف سببٌ لحدوثها ولا توجد مؤثرات وراثيَّة مرتبطة بتكوين التوائم، وفيما عدا الطَّفرات النادرة تتطابق التوائم أحاديَّة الزَّيجوت (MZ) فى التركيب الوراثىّ كما يتماثل شكلها الظاهرى تمامــاً، وعلى العكس فتماثل التوأم ثنائيَّة الزَّيجوت (DZ) الَّتــى تنــتج عــن زيجــوتين منفصلين لا تزيد عن التماثل الوراثىّ الموجُود بين أخين شقيقين، ومع هذا فنظرا لاشتراكهما فى نفس البيئة قبْل وبعد والولادة فمــن المُتوقَّــع أن يــزداد التَّشــابه الظاهرى بينهما.

وتعتمد التفرقة بين التوائم الأُحاديَّة والثُّنائيَّة الزَّيجوت بطريقة أو بأخرى على تأكيد التطابق الظاهرى للتوائم أحادية الزَّيجوت (MZ)، وإذا أمكن ملاحظــة أىّ فرق معنوى واحد بين الفردين فيُعَدُّ هذا الزوْج من التوائم توائم ثُنائيَّة الزَّيجــوت (DZ)، ولكن إذا لم يتضح أىّ فرق أساسى فيُعَدُّ الزوْج كتوائم أُحاديَّة الزَّيجــوت (MZ)، ولإجراء التمييز تقارن مُلاحظات وقياسات وصفيَّة بطريقــة متسلســلة، والجنس من أبسط الصِّفات الوراثيَّة للملاحظة، فالتوائم المُختلفة فى الجنس لابــد أنها قد نشأت من زيجوتات مُختلفة، ومن الصِّفات الوراثيَّة الأخرى المُفيــدة فــى التحديد: فصائل الدمّ وأنواع بروتين البلازما وتماثل الأجسام المناعيَّة وتعدُّد صُور الكروموسوْمات والتطابق البيوكيميائى ولون العين وبصمات الأصابع ومواصفات

الأسنان والأنف والأذن، وكثيرمن الصفات الفسيولوجية.

وراثة العشائر Population Genetics

لقد أخذنا بعين الاعتبار ميكانيكيّات الوراثة المندلية ونتائجها بين الأفراد والآن دعونا نهتمُّ بالأليلات فى العشيرة المندلية – والّتى يجب أن تكون موزّعة طبيعيًّا، وقد تكون مثل هذه العشيرة عبارة عن كلّ أفراد النوع الّتى يُمكنها تبادل الجينات فيما بينها، ولكن عادةً ما تكون عشائر النوع الطّبيعيَّة غير متصلة فى منطقة جغرافية ما وتعمل الحواجز الطّبيعيَّة والمسافة وعوامل أخرى على استحالة حدوث التّزاوج العشوائى بين جميع أفراد النوع، ولكن تميل الأفراد للتزاوج مع مثيلاتها فى نفس "تحت العشيرة" التى يطلق عليها عشيرة محلية local population (deme) أو عشيرة مندلية Mendelian population.

وتتكوّن العشيرة المندلية من مجموعة من الكائنات تتزاوج فيما بينها جنسياً متقاسمة مُستودع جينى مُشترك، والمُستودع الجينىّ عبارة عن كلّ المعلومات الوراثيَّة الّتى تملكها الأفراد المتكاثرة فى عشيرة من انكائنات الّتى تتزاوج جنسياً، وتوجد علاقات ديناميكيَّة – فى مُستودع الجينات – بين الأليلات وبعضها ومع الأليلات الأخرى والبيئة الّتى تعيش فيها هذه الكائنات، وتؤدّى العوامل البيئيَّة والّتى تكوّن فى مجموعها العامل الإنتخابى إلى تغيير التّكرارات الجينيَّة، وبالتالىّ إلى إحداث التغيُرات التطوُرية فى العشائر المحلية.

وفى عام ١٩٠٨ اكتشف العالم الإنجليزى هاردى G.H. Hardy والطبيب الألمانى واينبرج W. Weinberg كل على حده المبدأ الذى يتعلق بتكرار الأليلات فى العشيرة فيما يُسمَّى مبدأ اتزان هاردى – واينبرج Hardy-Weinberg equilibrium priciple، وينص على أنه "عند الاتزان تظل التّكرارات الأليلية وتكرارات التراكيب الوراثيَّة ثابتة من جيل إلى جيل"، ويحدُث ذلك فى الكائنات ثنائيَّة المجموعة الكروموسوميَّة المتزاوجة جنسياً دون تداخل بين الأجيال، شرط أن تكون العشائر كبيرة العدد وتتزاوج عشوائيا فيما بينها ولا

يحدُث بينها أىّ انتخاب طبيعىّ وألاّ تتعرض إلى عوامل أخرى قد تُؤدّى إلى تغيير التكرارات الأليلية، ويمثّل مفكوك ذات الحدين Binomial expansion $(a + b)^n$ الإنعزال المندلى رياضياً حيث تمثل a احتمال حدوث حدث ما وتمثل b احتمـــال عدم حدوث هذا الحدث، ويُمكن تمثيل النسبَة المألوفة ١: ٢: ١ والّتى تعبّر عـــن انعزال زوج واحد من الأليلات (a, A) فى تزاوج هجين فـــردىّ علـــى أســـاس المفكوك البسيط كالآتى:

$$(a + b)^n = (A + a)^2 = 1\ AA + 2\ Aa + 1\ aa$$

وتستعمل رموز p,q للتعبير عن هذه العلاقة باصطلاحات عامّة تُطبّق على أىّ تكرار للأليلات فى عشيرة ما، وتكون تكرارات فئات التراكيب الوراثيّة عنـــد الاتزان هى $p^2(AA)$, $2pq\ (Aa)$, $q^2\ (aa)$, ويعرف التّكرار Frequency بانه نسبَة الأعداد الحقيقيَّة للأفراد الواقعة فى فئة مُعيَّنة إلى العدد الكلّى للأفـــراد فـــى العشيرة، بينما يمثل الاحتمال Probability مدى إمكانية حدوث إحـــدى صـــور حدث معين، والاتحادات الممكنة بين الحيوان المنوى والبويضات مـــن مُســـتَودع الجاميطات لعشيرة بأكملها حيث تكون التراكيب الوراثيّة عبارة عن أىّ توزيـــع لـــ AA, Aa, aa وقد تأخذ p,q أىّ قيمة طالما يكون مجموعها مســـاوياً لواحـــد صحيح.

ويُمكن الوصول إلى حالة الاتزان بالنسْبَة لزوج واحد من الأليلات بعد جيـــل واحد من التّزاوج العشوائى بين أفراد عشيرة كبيرة العدد تحتوى على التراكيـــب الوراثيّة AA, Aa, aa وتتحد النسب الوراثيّة كليّةً فى عشيرة متزنة بتكراراتها، إذا تتبعنا أليلين فقط وكانت

$$p + q = 1$$

إذاً $p = 1 - q$

وإذا عوّضنا عن p بالقيمة 1-q فيُمكن تمثيل كلّ العلاقـــات فـــى المعادلـــة

بمعلومية q كالاتى: $(1-q)^2 + 2q\ (1-q) + q^2 = 1$، يعطى هذا التغيُّر طريقة لحل المسألة ذات المجهول الواحد وهو (q)، وإذا كان تكرار A هو (1-q) وتكرار a هو (q) فيُمكن حساب التوزيع المتوقع لهذين الأليلين تحت ظروف التزاوج العشوائى فى الأجيال المتتابعة بواسطة معادلة هاردى – واينبرج والتى يُمكن تطبيقها على أىّ زوج من الأليلات إذا أمكن تحديد تكرار أىّ منهما فى العشيرة.

الاتزان Equilibrium :

تميل الطُّرُز الوراثيَّة فى العشيرة إلى تحقيق الاتزان فيما بينها معبَّراً عنها بالمعادلة: $p^2: 2pq: q^2$ ويَعتمد التكرار المطلق لكلّ تركيب وراثى على قيم الـ q, p، وعلى سبيل المثال إذا وجدنا أليلين بنسب متساوية فى عشيرة كبيرة العدد معزولة وليس لأىٍّ منها ميزة على الآخر فمن المُتوقَّع بقائها بنسْبَة متساوية جيلاً بعد جيل، وقد يُعتبر ذلك من الحالات الخاصة إذ أنه نادرا ما تتساوى تكرارات الأليلات فى العشائر الطَّبيعيَّة، وعلى أىّ حال فيُتوقَّع أن تحافظ الأليلات على تكراراتها النسبية كما هى وتصبح معرَّضة للتغيُّر فقط بتأثير بعض العوامل مثل الإنتخاب الطبيعىّ والمُعدَّلات الطفريَّة التفاضُليَّة والهجرة والانحراف الوراثىّ والدفع الميوزى، ويُمكن لكلّ منها أن يغيِّر مستوى التكرارات الأليلية، ويستمرُّ اتزان تكرارات التراكيب الوراثيَّة المحددة بالتكرارات الأليلية وتظل نسبتها ثابتة طالما ظلّ نظام التزاوجات العشوائية ومالم يحدُث تغيير فى التكرار الجينىّ.

التِّكرار الجينىّ فى حالة وراثة السِّيادة التعادلية:

Allele Frequency for Codominant Inheritance:

تعطى أنتيجينات الدمّ (الأجسام المناعية) N,M نموذجا لانعزال زوج واحد من الأليلات الأوتوسومية ذات السِّيادة التعادلية والتى يُمكن دراستها فى عشيره بشرية، وقد يكون من الأفضل استخدام نفس رموز الأليلات لتشير إلى الأليلات المُختلفة على نفس الموقع ويُرمز لهذين الأليلين بالرمزين N, M، وتعتبر هذه

الأليلات مناسبة فى بداية دراسة التِّكرار الجينىّ نظراً لانعدام السِّيادة بـين هـذه الأليلات، ويُمكن التعرُّف على الطُرُز المظهريَّـــة لفصـــائل الـــدمّ MN, N, M بالاختبارات السيتولوجيَة.

أختبرت أعداد كبيرة من عينات الدمّ تمثل عشائر مُختلفة وحسبت التِّكرارات الأليلية للجينات L^N, L^M من البيانات المتحصل عليها. وفيما يلى نســب الطـــرز المظهريَّة المُختلفة المبنية على عينة مكونة من ٦١٢٩ فردا من الجنس القوقازى فى الولايات المتحدة:

N	MN	M
١٣٠٣	٣٠٣٩	١٧٨٧

وعند تفسير هذه البيانات على أساس تكرارات التراكيب الوراثيـــة L^NL^N, L^ML^N, L^ML^M تم الحصول على الأعداد الكلية وتكرارات الأليلات كالآتى

الأليل	النسبة	تكرار الأليل
$L^M = 2X1787$ +3039 = 6613	6613 / 12,258	0.5359
$L^N = 2 X 1303$ +3039 = 5645	5645 / 12,258	0.4605

التِّكرارات الأليلية المُمثَّلة بكسور عشريَّة – يُمكن استخدامها مباشرة كقـيم احتمالات وعلى ذلك فاحتمال أن يحمل أحد فردى زوج كروموسوم الأليل L^M هو

٠,٥٣٩٥ وبالنسْبَة L^N يكون احتماله هو ٠,٤٦٠٥ ومن مثل هذه المعلومات يُمكن تحديد الاتزان الوراثىّ فى العشيرة، وإذا أعطيْتَ فى هذا المثال التّكرارات الأليلية فقط (L^M =٠,٥٣٩٥، L^N = ٠,١٦٠٥) فانه يُمكن حساب نسب التراكيب الوراثيَّة المتوقعة للعشيرة وهذه النسب المبيَّنة على أساس الاحتمال يُمكن تحويلهـا إلـى العشيرة على أساس العدد الكلّى (٦١٢٩ فردا) وعند تطبيق اختبارٍ مربع كاى X^2 لحسن المطابقة تكون الفروق بين الأعداد المتوقعة على أساس التّكرارات الأليلية والأعداد الفعلية لمجاميع الدمّ N, MN, M فى العشيرة غير معنوية (عند احتمال p =٠,٠١) وتتطابق تكرارات التراكيب الوراثيَّة مع معادلة الاتزان

$$p^2 + 2pq + q^2=1$$

يدل على أن التراكيب الوراثيَّة L^NL^N, L^ML^N, L^ML^M فى حالة اتزان فـى العينة المأخوذة من هذه العشيرة.

التِّكرار الجينىّ فى حالة وجُود السِّيادة:

Allele Frequency When Dominance is Involved:

لا تؤثر حالة السِّيادة والتنحى للأليلات مباشرة على التِّكرار الجينىّ بمعنى أن سيادة أليل ما لا تجعله يحدُث بتكرارٍ أكثر فى العشيرة، وتستمرُّ حالـةِ الاتـزان بالنسْبَة للأليلات الأوتوسومية الّتى تُظهر سيادة أو تنحى بنفس الدرجة الّتى تستمر عليها حالة الاتزان بالنسْبَة للأليلات ذات السِّيادة التّعادليَّة مثل أليل L^N, L^M الّتى سبق وصفها.

تكرارات الأليلات المُتعدّدة :

Frequencies for Multiple Alleles:

تنطبق المعادلة p+q = ١ عند وجُود أليلين أوتوسوميين فقط على موقع معين فى العشيرة وإذا احتوى النظام الوراثىّ على أليلات أكثر فيلزم إضافة رموز أكثر

على المعادلة، يتحكم فى الطُرُز الأربعة من فصائل الدمّ ABO فى الإنسان على سبيل المثال ثلاث أليلات i, I^B, I^A يسود كلاً من I^A, I^B على i ولا يُوجـد لأىٍّ منهما سيادة على الآخر حيث نجد كلاً من مضادَّى سيرم الدمّ B, A فى كرات دم الفرد الذى تركيبه الوراثىّ 1A 1B ويرمز لتكرارات I, I^B, I^A بالرموز r, q, p على الترتيب عند التعويض فى المعادلة، ولما كانت هذه الأليلات الثلاثة تمثل كل الأليلات الموجُودة فعلى ذلك يكون $p+q+r=1$، وتنشأ حالــة الاتــزان فــى الأليلات المُتعدِّدة بنفس الأسلوب المتبع فى حالة زوج واحد من الأليلات التى سبق شرحها.

التّزاوج اللاعشوائى:: Non-random Mating

يمثل التّزاوج العشوائى الأساسى الذى يبنى عليه اتزان هــاردى – نــاينبرج لتكرارا التركيب الوراثىّ والشكل المظهرىّ، ويُوجد فى الطبيعة وفــى العشــائر البشريَّة المتحكم فيها نظامان من التّــزاوج اللاعشــوائي (ا) التربيَّــة الداخليَّــة Inbreeding والتربيَّة الخارجية Outbreeding (٢) التّزاوج الموجه الموجــب والسالب Positive and Negative assortative mating.

ويتم التّزاوج الموجه بتدخُّل الإنسان فى تربية النبات أوالحيوان ويكون موجباً إذا كانت الآباء المتزاوجة أكثر تشابها فيما بينها عمًّا هو متوقع حدوثه عن طريق الصدفة، ويكون سالبا إذا كانت الآباء المتزاوجة أكثر اختلافا فيما بينها عمًّا هــو متوقع لو حدث التّزاوج بطريق الصدفة.

العوامل المؤثرة فى التّكرار الجينىّ:

Factors Influencing Allele Frequency:

يتطلب تفسير هاردى – واينبرج لاتزان العشيرة خمسة شروط وهى:

١– تساوى جميع التراكيب الوراثيَّة لأفراد العشيرة من حيث قــدرتها علــى

التكاثر الجنسيّ.

٢- أن تتكوَّن العشيرة من عدد كبير غير محدود من الأفراد.

٣- لابد من حدوث التَّزاوج العشوائى بين أفراد العشيرة.

٤- عدم حدوث الهجرة من وإلى العشيرة.

٥- يجب أن يكون هناك اتزان طفرى.

الإنتخاب Selection

الإنتخاب هو التكاثر التفصيلى غير العشوائى للتراكيب الوراثيَّة وفـــى ظـــل الإنتخاب تتعرَّض التكرارات الأليلية فى العشيرة والَّتى تم الوصول إليهـــا عنـــد الاتزان إلى التغيير.

علم الوراثة التطويرية

(Developmental Genetics)

تنقسم البويضة الملقحة بعد عملية الإخصاب انقسامات غير مباشرة ومتكررة لتَكْوين الجنين، ثم يحدُث بعد ذلك التخصص فى وظائف هذه الخلايا، وبعدها تأتى مرحلة تجمُّع الخلايا ذات الوظيفة الواحـدة وتكـون نهايتهـا تَكْـوين الأنسـجة المتخصصة، ثم تتجمَّع هذه الأنسجة المتخصصة لتكوّن الأعضاء، وبهذا الشّـكل يتكون الجنين، والعلم الذى يبحث الطرقِ الّتى يتكون بها الجنين يسمَّى بـ "علـم الأجنة"، وفى هذا الفصل نهتم بكيفيَّة تَحكّم الجينات فى تَكْوين الأجنة، وهذا الفرع من الوراثة هو ما يطلق عليه بالوراثة التطويرية.

فى المرأة يحتوى المبيض على بضع مئات من البويضـات، وفـى عمليَّـة التشريح المتأنية للمبيض لأجنة أنثوية وجد أنه عند الولادة تكون البويضات كلّهـا قد وصلت إلى مرحلة واحدة وهى مرحلة الطّور التمهيـدى للانقسـام الميـوزى الأوّل، ومُعظم هذه البويضات لا تتقدم خطوة واحدة بل تبقى كما هي طوال الفترة الحيضية فى حياة الأنثى، وبعض هذه البويضات مقدَّر لها أن تتحرك فـى قنـاة فالوب واحدة فى كلّ شهر(فى الإنسان)، وتكتمل خطوات الانقسام الميوزى الأوّل فى قناة فالوب، وتتم خطوات الانقسام الميوزى الثانى فقط بعد اختراق الحيـوان المنوى لجدار البويضة، وتدل عمليَّة إتمام الانقسام الميـوزى الأوّل داخـل قنـاة فالوب والثانى عند اقتحام الحيوان المنوى جدار البويضة على أنه هناك عوامـل تتحكم فى ذلك خارج الخليَّة نفسها مازلنا نعلم عنها القليل.

ولقد أمكن زراعة بويضاتِ الإنسان أثناء فترة التبويض فى مزارع خاصـة تحت ظروف خاصة حيث تمكنت هذه البويضات من استكمال عمليَّـة الانقسـام الاختزالى، وبعد اختراق الحيوان المنوى للبويضة تكـون عمليَّـة الانقسـام قـد اكتملت، وتتحد النواتان لاستعادة الرقم الزوجي (الثنائى) للكروموسومات، ثم تبدأ هذه النواة الثُنائيَّة فى الانقسام غير المباشر لتكوّن جميع الخلايا، وهذه الطريقـة

المعملية الجديدة تمدنا بسلاح جديد يجعلنا نقترب أكثر من فهم العوامل الّتى تسيطر على عمليّة الانقسام الاختزالى داخل جسم الأنثى، ولقد أمكن استخراج البويضة من جسم المرأة وإتمام عمليّة الاخصاب فى خارج الجسم (أنبوبة الاختبار)، وسيساعد ذلك بالطبع الإناث اللاتى ليس لهن القدرة على الإنجاب ربّما فى انجاب الأطفال "أطفال الأنابيب" غير أن ذلك فى رأيى ربما تصاحبه مشاكل أخلاقية كثيرة.

المراحل الأولى من النموّ:

بعد أن تناولنا بالشرح كيفيّة اتحاد نواتى الخليّة المذكرة مع المؤنثة لتَكْوين الجنين الثنائى التَكوين نقف حيارى أمام السؤال: ماذا يمنع البويضة من أن تلقح بعدَّة حيوانات منوية (**التلقيح المُتعدِّد**)؟ والحقيقة أن الطبيعة قد أمدتنا بعدَّة عوامل للتقليل من حدوث هذا التلقيح المُتعدِّد، فمن أجل اتمام عمليَّة الاخصاب على الحيوان المنوى أن يمشى مسافة طويلة جدا ــ بالنسبة لحجمه ــ من قناة المهبل والرحم وقناة فالوب، ولذلك لا يصل قناة فالوب إلا عدد بسيط من الحيوانات المنوية إذا ماقورن بالعدد الموجود فى أعلى المهبل بعد عمليَّة الجماع، وهذا ما ثبت بالفعل فى حيوان التجارب (الفأر).

وهناك نظام آخر يقلل من احتمال التلقيح المُتعدِّد وهو أن البويضة تكون محاطة بطبقة من الخلايا Corona radiata والّتى يكون على الحيوان المنوى اختراقها قَبْل الوصول إلى جدار البويضة، وثالثاً: فإن البويضة تحيط نفسها بجدار سميك يسمى Zona pellucida، وفى اللحظة الّتى يخترق جدار البويضة أحد الحيوانات المنوية يحدث تفاعل على جدار البويضة يمنع من اختراق هذا الجدار السميك بحيوان منوى آخر، وأخيرا إذا حدث إخصاب متعدد فانه فى مُعظم الكائنات يكون دُميتا، إذ يتكون جنين ثلاثى الكروموسومات بدلاً من ثنائي الكروموسومات ، وكل هذه النظم الّتى سبق ذكرها خاصة بحيوان التجارب ولكن القليل معروف بالنسبَة للإنسان غير أنه يُمكن التصور أنه ينطبق نفس الشئ على الإنسان .

ولعل من أكبر المسائل الّتى لم يُعرف لها حل فى علم الاحياء هو كيف تختلف خليَّة عن أخرى **أثناء عمليَّة تطوير** تكوّن الكائن، وقد حاول العُلماء حل هذه المشكلة وبنجاح (Briggs & King, 1952)، إلى أن تمكن جوردون Gorden من استعمال طريقة معملية قام فيها بنقل نواة خليَّة من خلايا الأمعاء أو نواة خليَّة دمّ بيضاء من ضفدع إلى بويضة غير ملقحة لضفدع بعد تدمير نواتها بالأشعَّة فوق البنفسجية ونجح فى الحصول على ضفدع كامل النمو، ويدل ذلك على أن كلّ خليَّة تحتوى على كلّ الجينات سواءً تلك الّتى تحتاجها أو الّتى لا تحتاجها، وكلّ خليَّة تستخدم فقط الجينات الّتى تحتاجها، وعلى ذلك فإن تخصص الخلايا واختلاف هذا التخصص هو الذى يخلق الاختلاف فى نشاط جينات مُعيَّنة عن غيرها طبقا لنوع الخليَّة، غير أنه لوحظ كثيراً فى مزارع الأنسجة أن الخلايا تفقد هذه الخاصية، وإن كانت التجارب الحديثة قد بينت أن بإمكان الخلايا المحافظة على تخصصها ونشاط جينات مُعيَّنة بها إذا أحيطت بظروف مُعيَّنة، فمثلاً: تفرز خلايا الكبد إنزيم Cystathionine synthetase ولا تستطيع خلايا الجلد تصنيعه، غير أنه أمكن الآن لخلايا الجلد النامية تحت ظروف مُعيَّنة فى مزارع الأنسجة أن تكوّن هذا الإنزيم.

ويمدنا البحث على بويضات البرمائيات باكتشافات مشوقة منها أن الرَّيبوزومات المُستخدَمة لتكْوين الجُزئ الأوَّل من الجنين هى الّتى تتكوَّن أثناء عمليَّة تَكوين البويضة، ولا تتكوَّن رَّيبوزومات جديدة غيرها على الأقل حتى يصل الجنين إلى مرحلة الجاسترولا Gastrula.

وقد لوحظ سيتولوجيا أن فى أنوية خلايا الأنثى فى الإنسان كروموسوم يصطبغ بلون داكن، وهناك كثير من الشواهد تجعلنا نعتبر هذا الكروموسوم الداكن هو الكروموسوم الجنسى X بالذات ويعرف باسم " جسم الكروماتين X " وعدد الأجسام الكروماتينية فى النواة يقل واحدا عن عدد الكروموسومات الجنسية X الموجودة بها، وذلك لأن أحد الكروموسومات X يكون خاملا إذا زاد عدد الكروموسومات X عن كروموسوم واحد.

ونجد أنه من الواجب توضيح أن **عمليَّة التثبيط فى نشاط أحد الكروموسومين X** تحدُث بطريقة عشوائية، وأن عمليَّة التثبيط هذه تتم فى الخلايــا الثُنائيَّـــة دون الخلايا الجنسيَّة؛ وهناك من الشواهد المتعاقبة والَّتى تدل على أن التعبيـــر علـــى الأقل لبعض الجينات المُرتبطة بالكروموسوم X فى الإناث متباينة اللاقحة ربَّمـــا بكون تحت التحكم الوراثىّ.

وفى الإنسان كثير من الأمراض المعروفة المُرتبطة بالكروموسوم X، وتكون الأنثى متباينة اللاقحة فى صورة موزايك، ومثالٌ لذلك الألبينو فى العـــين، فـــإن القزحية فى الذكور تكون خالية تماماً من المواد الملونة، أمَّا فى الإناث فانها تكون موزايكية، وعلى ذلك فإن المنطقة الخالية من الصبغة يكون الكروموسومX النشط هو الحامل للجين المُتَنحِّى المسبب لخلو الخلايا من المادَّة الملونة.

وهناك مثل آخر وهو مرض الـــ Anhydrotic ectodermal dysplasia وفيه يظهر الذكور بشعر خفيف وبدون أسنان أو غدد عرقية، أمَّـــا فـــى الإنـــاث متباينة اللاقحة فإن أجزاءً مُعيَّنة من الجلد تكون ناعمة وخالية من الغدد العرقيـــة بينما يكون الجلد عاديا فى مناطق أخرى.

ويقدم فرض ليون تفسيرات معقولة لكثير من الظـــواهر الأخـــرى، وأهمهـــا ظاهرة "تعادل الجرعة" Dosage compensation فى الأنثـــى العاديـــة (XO) المتشابهة اللاقحة والَّتى ليس لها تأثير على تكوين البروتين الذى يتحكم فى تكوينه جينات مرتبطة بالكروموسوم X أكثـــر مـــن الـــذكور ذوات بالكروموســـوم X الواحـــد، مثلاً (Antihaemophilic globulin)، وكذلك الحال بالنسبَة للإنـــاث ذوات الكروموسومات X المُتعدِّدة (XXX) ليس عندها بروتين أكثر من الإنـــاث ثنائية الكروموسوم X، وعلى وجـــه العمـــوم فـــإن فـــى الأمـــراض المُرتبطـــة بالكروموسوم X تتساوى درجة الإصابة فى الإناث ثنائية الكروموســـوم X مـــع الذكور ذوى الكروموسوم X الواحد.

ونعود مرَّة أخرى إلى قضية علم الوراثة التطويرية فقد دلت الدِّراسات علـــى

أن ظاهرة التثبيط لأحد الكروموسومين X تتم أو تحدُث قَبْل حلول اليوم الســادس عشر من تاريخ نمو الجنين وعندما يكون الجنين متكونا من أقل من ٥٠٠٠ خليَّة، وهذا دليل على تعبير الجين Gene expression أثناء النموّ والتطوُّر، وهنــاك العديد من الملاحظات منها أن السواد الأعظم من الكروموسوم X وما عليه مــن الجينات تكون خاملة ومع ذلك فإن جزءاً من الذراع القصير لهــذا الكروموســوم والذى يحمل جين Xg ربَّما يهرب من عمليَّة التثبيط هذه.

وسبب فى هذا التثبيط هو أن عمليَّة تثبيط الكروموسوم X تحدُث من خــلال ناقل X-Y transfer (ليون ١٩٧٤)، ففى الأوَّل تتميز الكروموسومات الجنسيَّة ثم أخيراً أو مؤخرا فإن جزءا من الكروموسوم Y يأخذ على عاتقه تَكْوين الجنــين، بينما جزء من الكروموسوم X يأخذ على عاتقه تَكْوين المبايض، ثم يتبع ذلــك أن الجزء من الكروموسوم Y الذى لم يــدخل فــى تَكْــوين الجنــين ينتقــل علــى الكروموسوم X، وعلى ذلك يحدُث ازدواج فى الجينات علــى الــذراع الطويــل للكروموسوم X، ولذا فمن الضرورىّ لهذا الكروموسوم أن يصبح خــاملا حتــى يتجنب الكائن أثر الازدواجية فى الجينات الَّتى عليه.

وقد يكون من المتوقع أن الجينات المزدوجة الاصلية ربَّما تكون قد طفــرت وعلى ذلك فإن بعضا من التشابه لابد وأن يبقى، وهذا يفسر وجُود أكثر من نــوع من الأمراض المُرتبطة بالكروموسوم X مثل Duchenne & Becker: Types of Muscular dystrophy وهيموفلويا أ،ب (ليون ١٩٧٤).

ولمواصلة المناقشة للملاحظات السيتولوجية ووراثة النموّ يُمكــن ملاحظــة التفاعل أو التداخل بين الخلايا المُختلفة وأيضاً بين عوامل البيئة والخلايا، وهناك ظاهرة هامة فى هذا الشأن هى الــ Embryonic induction، وهــى ظــاهرة تتميز بأن نوعا من الخلايا يكون له تأثير دافع على نوع آخر من الخلايــا أثنــاء عمليَّة النموّ والتطوُّر للكائن، وفى الفقاريات فإن المثال المعروف جيدا فــى هــذا الشأن هو استطاعة نسيج الحبل وسطى Chorda mesoderm أن يدفع النســيج الخارجىّ Ectoderm لكى يكون العناصر الَّتى يتكون منهــا الجهــاز العصــبى

المركزى، وما الأوعية البصرية إلا نمو خارجى من المخ الأمامى وهى تدفع جهاز الاكتودرم المجاور ليكون العدسة فى العينين.

وقد تطوُرت كثير من التجارب المعملية لدراسة هذه الظاهرة، وقدم المرشح ذو الثقوب الدّقيقة بعض الأدلة من الناحية الفيزيائية لنفهم طبيعة هذه العوامل المؤثرة أو الدافعة Inducing agents، فقد أمكن بيان أن بعض العوامل الدافعة تكون ممثلة بجزيئات عضوية معقدة وهى تبقى فى المرشح الدّقيق، وهناك نوع آخر من التجارب صممت لمعرفة الطبيعة الكيميائية للعوامل الدافعة، وذلك بوضع خلاصات من أنسجة حيوانات يافعة مُعيَّنة بين قطعتين من الاكتودرم ممّا يجعله يندفع لتَكْوين تركيبات مُختلفة، وهذه التجارب جعلت من الممكن أن تكون هذه العوامل الدافعة بروتينا معقد التركيب أو ربَّما كانت هى الحامض النووىّ الرِّيبوزى RNA، والآن بات من المحتمل أن يكون الجزء الفعال للعوامل الدافعة هذه هى بروتينا كاملا مع الحامل النووىّ Nucleo-Protein، بمعنى أن العوامل الدافعة ما هى إلا جينات تنشط وينتج عنها بروتينات تخرج من بعض الخلايا لتنفذ إلى نوع آخر من الخلايا وتدفعها إلى تغيير محدد لتَكْوين نوع محدد من الخلايا.

ويتأثر نشاط الجينات أثناء عمليَّة النموّ بالهُرمُونات، والدور الذى يلعبه هُرمُون الــ Ecdysone أثناء عمليَّة تَكْوين اليرقات فى الحشرات هو من الأمثلة المعروفة، وفى الفئران مثال لجين طافر متنح يتمثل نشاطه فى نوع واحد محدد من الخلايا ويُنتج نوعا واحدا من الهُرمُونات اللازمة للنموّ العادى، وهذا الجين الطّافر معروف باسم قزم Pygmy، وبالدِّراسة المتأنية لهذه الحيوانات تبيَّن أن الغدة النخامية تكون أصغر من الطبيعىّ والفص الأمامى للغدة النخامية فى هذه الحيوانات "قزم" يحتوى على خلايا صغيرة للغاية بها أنوية داكنة اللّون (خلايا غير نشطة)، كما لوحظ غياب كامل للخلايا الــ Eosinophilic وهى خلايا كبيرة ومميَّزة للفص الأمامى للغدة النخامية، ولما كانت هذه الخلايا المميَّزة هى المسئولة عن تَكْوين هُرمُون النموّ، فإن غيابها يكون المسئول عن تَكْوين الأقزام فى حالة الجنين الطّافر بالصورة متشابهة اللاقحة، واستزراع الخلايا الكبيرة من الغدة النخامية ينشط من نمو هذه الفئران حتى تصل إلى الحجم الطبيعىّ، وعلى

هذا فقد يتبيَّن لنا كيف أن جينا محددا طافرا يُؤثّر على تَكْوين نـوع محـدد مـن الخلايا.

وهناك مثال آخر من عالم الوراثة (فى الفئران) يبين أن ذلك ليس الطريـق الوحيد الذى يسبب التثبيط فى النموّ، فهناك جين طافر معـروف باسـم Pygmy يمنع كذلك النموّ الطبيعىّ، ولكن فى هذه الحالة لا يفيد استزراع الغـدة النخاميـة بالحيوان لكى يزول هذا الخلل، وعلى كلّ حال فإن الغدة النخامية مـن الحيـوان Pygmy يُمكن أن تفيد النموّ الطبيعىّ فى الحيوان "قزم" ممّـا يـدل علـى أن Pygmyيفرز هُرمُون النموّ بكميَّات كافية، ولكن أنسجة هذا الحيـوان تـرفض الاستجابة لها، وهناك حالات متشابهة فى الإنسان لمثـالى القـزم والبيجمـى (Pygmy)و(dwarf) فى الفئران، ففى الأفراد قصار القامـة تكـون الأعضـاء متناسقة فى الحجم لأجسامهم وقدرتهم الجنسيَّة ويطلق عليهم sexual ateliotic dwarfs وتنشأ هذه الحالة نتيجة لخلل فى تكْوين هُرمُون النمـوّ أو لعـدم قـدرة أجسامهم للإستفادة من هُرمُون النموّ الذى يتكون فى أجسامهم أصلا، وهذا على ما يبدو هو حالة قبائل البيجمى Pygmy فى أفريقيا، وهناك مثل ثان فـى الإنسـان وهو حالة السكرى الكلوى Nephrogenic diabetes insipidus، فى العـادة يكون إفراز الماء عن طريق الكلية محكوما بهُرمُون الـ Anti-diuretic الـذى يتكون بواسطة الفص الخلفى من الغدة النخامية وفى حالة مرض السكرى الكلوى المُرتبَط بالجنس X-linked فإن هذا الهُرمُون يتكون بكميَّات كافية بواسطة الغدة النخامية، غير أن أنسجة الجسم ترفض الإستجابة له، وعلى ذلك ينتج الزّيادة غير العادية فى إفراز الماء عن طريق الكلية Polyuria،

وهناك العديد من الأمثلة المعروفة في عالم وراثة الإنسان والحيـوان الّتـى تتدخل فيها الجينات الطّافرة فى خطوات النموّ الطبيعىّ للكائن، لدرجة أنها يمكـن أن تسبب موته وهو مازال فى رحم أمه، ووجُود هذه الطَفَرات المُميتة يكون من الأهميَّة بمكان لأن ذلك معناه أن الأليلات العادية تكون مسئولة عن بقـاء النمـوّ الطبيعىّ لهذه الكائنات، وقد درست فى ذبابة الفاكهة الكثير من حالات الطَفَـرات المُميتة بشئ من التفصيل، وفى مرحلة محددة من مراحل النمو تُغيِّر هذه الجينات

أطوار النموّ من النموّ الطبيعى إلى النموّ الشاذ، وعلى ذلك فإن الأليلات العاديـــة تكون هى المسئولة أو الحارس الأمين فى توجيه النموّ ناحية النموّ الطبيعى فـــى هذه الفترة الحرجة Phenocritical period، وعليه يُمكننا تخيل أنه فـــى أثنـــاء عمليّة النموّ وأطوار تكوين الكائن لابد وأن تعمل كلّ الجينات المكلّفة بذلك بطريقة طبيعية لكى ينتج الكائن الصحيح، وإذا حدث واختلّ عمل هذه الجينات أو حتـــى تفاعُل واحد منها فإن كلّ عمليّة النمو بعد ذلك ستكون شاذة أو بها خلل.

وهناك العديد من العوامل البيئيّة –والقليل منها معروف– الّتـــى تـــؤثر فـــى الحيوان والإنسان على السواء وينتج عنها الشذوذ الخلقي (العيوب الخلقية) أو مـــا يُسمَّى بالأمراض الوراثيّة، والعامل الذى يتسبب فى الشذوذ أو الخلل يُسمَّى بـــــ Teratogen، ومن أشهر هذه العوامل التعرُّض للأشعَّة السينيّة أوالعلاج بـــبعض الأدوية.

وعلى سبيل المثال فإن من الآثار الجانبية الّتى تنشأ عن استعمال حبوب منع الحمل تجلط الدم فى الأوعية الدمّوية Vascular thromposis، وإذا حدث ذلك فمن الواجب التوقف عن استعمال هذه الحبوب على أن يبـــدأ العـــلاج بواســـطة مضادات التجلط Anticoagulant، ولو صادف أن امرأةً أصبحت حاملا بينمـــا هى تأخذ واحدا من مضادات التجلط مثل الـــ Warfarin فإن هذا الدواء غالبـــاً سيسبب تشوها خلقيا للجنين، إذ ثبت بالتجربة أنه مسبب لطَفْـــرة أو شـــذوذ فـــى الجهاز العظمى منتجاً ما يُسمَّى بـــ Chondrodysplasia punctata إذا تعرَّض له الجنين فى الأسابيع الأولى من تكْوينه، ولا ننسى أن للـــ Teratogens تأثيرها على المستوى الوراثى مثل إحداث الجينات الطّافرة الّتى أشرنا إليها من قَبْـــل، أو ربَّما تتداخل مع تفاعلات هامة فى مرحلة محددة وحسَّاسة من مراحـــل تكـــوين الجنين.

التحكم فى النموّ على المُستوى الجزيئى

Control of development at molecular level

بعد أن عرفنا دور الجينات فى تَكْوين الببتيـدات العديـدة ودوْر الحـامض النووىّ الرِّيبوزى الراسل وما ينقله من تعليمات وراثيَّة إلى الرِّيبوزومات خـلال السيتوبلازْم لتَكْوين البروتين، وقد عرفنا أن التعليمات الوراثيَّة كانت مبرمجة على جزيئات الحامض النووىّ DNA فى النواة على الكروموسومات، وفى الحقيقة لا تحتوى الكروموسومات على الحامض النووىّ فقط بل كذلك على كمية قليلة مـن الحامض النووىّ الرِّيبوزى والكالسيوم والمغنسيوم وبعض البروتينـات، وهـذه البروتينات تحتوى على بروتين هستونى وبروتين غير هستونى، وتدل الدِّراسات الحديثة أن الهستونات تلعب دوراً هاماً فى تنظيم نشاط الجينات.

وفى المختبر فإن الحامض النووىّ المستخلص من الأنسجة الحية (حـامض نووى غير مرتبط بالهستون) له القدرة على تدعيم عمليَّة تَكْوين الحامض النووىّ الرِّيبوزى RNA هذه العمليَّة يطلق عليها (تَكْوين الحامض النـووىّ الرِّيبـوزى المعتمد على الحامض النووى فى أنبوب الإختبار)، وقد أمكننا الآن أن نرى أنـه إذا فصلنا الحامض النووىّ عن الهستون فإن تَكوين الحامض النووىّ الرِّيبـوزى يزيد زيادة معقولة مُقَارنة بالكميَّة الناتجة عن الكروماتين الـذى يحتـوي علـى الهستون، ومن ذلك نستنتج أن الهستون الموجود فى تركيب الكرومـاتين داخـل النواة يثبط عمليَّة تَكْوين الحامض النووىّ الرِّيبوزى المعتمـد علـى الحـامض النووى، أو بمعنى آخر الهستون يثبط أو يوقف عمل الجين، وبإزالة الهستون فإن الجين ينشط ويتحرر لتلك العمليَّة ألا وهى تَكْوين الحامض النـووىّ الرِّيبـوزى المعتمد على الحامض النووى.

وبما أن الهستون مهم جداً فى تنشيط الجينات فإننا نجد لزاماً علينا أن نناقش ذلك ببعض التفصيل، اكتشفت الهستونات بواسطة العالم ميشر Miescher (نفس العالم الذى فصل الحامض النووى)، والهستونات هى أساساً بروتينات تحتوى على

كميَّات كبيرة من الأحماض الأمينيَّة مثل اليسين والأرجنين، واعتماداً على تركيبها الكيميائى فقد أمكن التعرف على أربعة أنواع أساسية منها، ولكن باستعمال طرق معملية أدق فقد أمكن فصل أكثر من مائة نوع مختلف من الهستونات الموجُودة فى الغدة الصعترية للبقر (تعتبر مصدراً غنياً للهستونات)، ومائة نوع من الهستونات ما يزال رقماً صغيرا مُقَارنة بعدد الجينات فى نواة الخليَّة، ولهذا السبب فلابد أن يكون النوع الواحد من الهستونات مرتبطا بالحامض النووىّ لعدد كبير من الجينات، ومادام نفس النوع من الهستونات موجُود فى كلّ الأنسجة (ماعدا الحيوانات المنوية) فإن معنى ذلك أن نفس الهستون يثبِّط جينات مُختلفة فى أنسجة مُختلفة، وهناك شكٌ ولو بسيط فى كون الهستونات وحدها تثبط نشاط الجينات ولكن قد تكون هناك مواد أخرى فى الخليَّة تقوم بنفس الدّوْر، والمحاولات العمليَّة لتوضيح ماهية هذه المواد مازالت على أشدها حتى الآن، وتقترح بعض الدراسات الحديثة أن البروتين غير الهستونى يلعب دوراً هاماً فى تنظيم عمل الجينات.

والعوامل الَّتى تتحكم فى نمو الأعضاء بشكل يتناسب مع الحجم العام للجسم مسئلة جديرة بالبحث، وتشير دراسات Bullough وآخرون أن هناك مادَّة نشطة تُسمَّى كالونات Chalones يُمكن استخلاصها من الأنسجة المُختلفة، هذه المادة – بمساعدة هُرمُونات مُعيَّنة مثل الأدرنالين والجلوكوكورتيكويدز وGlucocorticoids– لها خاصية تثبيط عمليَّة الانقسام الميتوزي، والكالونات محدِّدة للأنسجة وليست محدِّدة للأنواع واستخلاصها وصفاتها هى أحد الموضوعات المثيرة بالنسْبَة للباحثين من عُلماء النموّ، وقد تكون مثل هذه الدِّراسات فاتحة خير لعلاج سرطان الدمّ (اللوكيميا) وأمراض السرطان بوجه عام.

وهناك أدلَّة متزايدة بأن أنواعاً مُختلفة من الهُرمُونات تتحكم فى عمليَّة النموّ عن طريق تنشيط بعض الجينات الَّتى تُؤدِّى بالتالىّ إلى زيادة تكوين الحامض النووىّ الرَّيبوزى الراسل والبروتينات: فمثلاً إذا عوملت الحيوانات بهُرمُونات مُعيَّنة مثل الكورتيزون والأستروجينات – وهي من هُرمُونات النموّ – فإن هناك زيادة ملحوظة فى الوزن مصحوبة بزيادة فى تكوين البروتينات والحامض النووىّ

الرَّيبوزى الذى يتحكم الحامض النووىّ فى تَكْوينه.

دعنا الآن نناقش بعض الحقائق المتصلة بموضوع تحكُّم الجينات فى عمليَّة النموّ، **أولا:** هناك الآن اعتقاد يلقي دعما متزايدا من عُلماء الأحياء بأن عمليَّات النموّ وتطوُّر تَكْوين الكائن هي نتاج تفاعل شبكة من مفاتيح التحويل الوراثيَّة Genetic switches، **وثانيا:** هناك أيضاً مواد مؤثرة مثل الهُرمُونات تنشط مجموعة من عمليَّات النموّ بواسطة فتح وغلق مفاتيح التحويل لجينات محددة، **وثالثا:** قد يُمكن لبعض الجينات الخاملة أن تنشط أو تبقى كما هى إعتمادا على مدى تجاوبها لهذه المواد المنشطة، وبهذه الطريقة يُمكن لخلايا مُعيَّنة أن تكون مهيأة للتفاعل مع مواد منشطة أخرى، وعلى ذلك فإن هذه المواد المنشطة توجه عمليَّات النموّ إلى إتجاه جديد تماما، وقد تنتج جينات منشطة أخرى أنزيمات مُعيَّنة قد تحدُث إختلافات فى عمليَّات الايض الحيوى للخلايا والأنسجة المجاورة.

وهناك كثير من الطرق تجعلنا نتخيل ما يحدث أثناء تَكْوين الأجنة، ربَّما يكون لنظام مفاتيح التحويل الوراثيَّة السابق ذكرها الدور الأكبر، ولكن ذلك مازال يلزمه كثير من الإيضاحات والتفسيرات، والملاحظة بأن كثيراً من الإنزيمات هى عبارة عن جزيئات عديدة متشابهة (isozymes or isoenzymes) ربَّما تقدم برهانا مفيدا لدراسة نظام مفاتيح التحويل أثناء عمليَّة النموّ، وقد أمكن اكتشاف الإنزيمات المتشابهة بواسطة استخدام طريقة الفصل الكهربائى Electrophoresis التى تعتمد على فصل الجزيئات طبقا لحجمها والشحنة الكهربائية التى تحملها فى وسط جيلاتينى مثل النشا والأجار أجار وغيرهما، واختلاف التركيب الجزيئى لإنزيم مثل إنزيمال Lactate dehydrogenase يكون نتيجة نشاط جينين مختلفين يكوّنان وحدتين من الببتيدات المُتعددة يطلق عليهما M وH، وهما تتحدان مع بعضهما ليكونا خمسة أنزيمات متشابهة isoenzymes، وأسرع هذه الأنواع حركة عند الفصل الكهربائى هو النوع LDH1 ويتكون من وحدات H، وأبطأ هذه الأنواع هو نوع LDH5 ويتكون من وحدات M والباقى من هذه الأنواع LDH 2,3, & 4 يتكون من خليط من وحدات M, H بنسب مختلفة، وفى كثير من الأنسجة الجنينية البشريَّة تظهر

جينات M, H بنشاط متساوي والإنزيم LDH 3 يكون هو الغالب، أمَّا خلال أطوار النموّ المتقدمة وأثناء تكْوين بعض الأنسجة (مثل الهيكل العظمى) فيظهر جين M بصورة أكثر نشاطا مع زيادة فى نسْبَة LDH 4,5، وفى أنسجة أخرى (مثل عضلات القلب) يظهر الجين H بصورة أكثر نشاطا وتزداد نسْبَة LDH 1,2.

ومادام هناك صيغ مُختلفة من الإنزيمات المتشابهة تسود فى الأنسجة المُختلفة وفى أوقات مُختلفة من مراحل النموّ فإن ذلك يبدو نموذجا بديعا لدراسة دور مفتاح التحويل الوراثىّ فى عمليَّات النموّ.

وربَّما يلعب نظام مفتاح التحويل الوراثىّ دوراً هاماً فى الوقاية من بعض الأمراض الوراثيَّة، ولربَّما يصبح ذلك من الأمور المتاحة لعلاج هذه الأمراض الوراثيَّة، ويشجعنا على ذلك الاعتقاد ما وُجد من أثر لدواء الـ Phenobarbitone، هذا الدواء معروف عنه أنه يلعب دوراً هاماً فى تكْوين إنزيمالـ Glucuronyl transferase وقد أُستعمل بنجاح لمعالجة الأطفال المُصابين بالمرض الوراثىّ Congenital non-haemolytic jaundice، وهناك أبحاث حديثة تشير إلي إمكانية منع حدوث المرض إذا تناولت الأم جرعات صغيرة من هذا الدواء فى مراحل الحمل الأخيرة.

انتقال الصّفات الوراثيَّة

فى العائلات

هناك من الأسباب الهامَّة الَّتى تجعلنا نهتم بدراسة انتقال الصّفات الوراثيَّة فى العائلات فضلاً عن أنها تساعدنا على فهم طبيعة توارث الأمراض فهى فى أوقات كثيرة (ظهور مرض وراثى معين فى أفراد العائلة) تساعدنا على تقديم النصيحة بالتوقف أو الاستمرار فى الإنجاب.

فمثلاً يتعرَّض الطفل للإصابه بكسور مُختلفة من جراء كدمات بسيطة لا يجب أن تكون سببا فى مثل هذه الكسور وبعد العرض على الطبيب وأثناء فحص الحالة فإن الطبيب يسأل اذا كان أحد أفراد العائله قد عانى من نفس الشكوى، فإن كان الجواب بنعم فإن التشخيص الذى سيصل إليه الطبيب سيكون مرض Osteogenesis imperfecta وهو مرض معروف فى بعض العائلات، وفى هذه الحالة - رأينا ساعدنا- عرفة تاريخ العائلة المرضى والوراثى على التوصل إلى التشخيص الصحيح، وفى حالة عدم وجُود المرض فى تاريخ العائلة فإن ذلك معناه أن مرضا آخر لابد وأن يؤخذ فى الاعتبار.

وهنا يبدأ رسم شجرة العائلة بالشّخص المُصاب بالمرض والذى من خلاله يأتى الإهتمام بعمل كلّ البحث أو الفحوصات، ويشار إلى المَريض "بالحالة" ويكون السؤال الأوّل أن كان إخوته أوأخواته قد أصيبوا بهذا المرض؟ ثم يأتى دور الأب والأم وأقارب كليهما.

وإذا كانت الصّفة أو المرض مرتبطا بالجنس فيبين إن كان مرتبطا بجنس الذّكر أو بالأنثى، وفيما عدا ذلك يشار إليه بانه موجُود على الكروموسومات المتشابهة ومنها الجينات السَّائدة والجينات المتنحية.

وراثة الصّفات السّائدة:

تعرف الصّفة السّائدة بالصّفة الّتى تظهر فى حالة متباين اللاقحة بمعنـــى أن الشّخص الحامل للجين السّائد المسبب للمرض تحتوى خلاياه بجوار هـذا الجـين المسبب للمرض على جين آخرٍ متنح عادى، ذلك يعتبرٍ صحيحا فى حالة الجينات النادرة، أمّا إذا كان الجين الطّافر معروفاً فقد يكون الشخصٍ الحامل لهذه الصّـفة متشابه اللاقحة وبالتالى فإن خلاياه تحتوى على الجينين الطّافرين السّائدين، وعلى كلّ فإن مُعظم هذه الأمراض هى من النوع النادر، أىّ أن مُعظم الأشخاص الـذى يظهر عليهم أعراض المرض ذى الصفة السائدة هم من النوع متبـاين اللاقحـة، وهذا ما سنتناوله بالشرح فقط.

وفى كلّ الحالات الّتى تظهر على هيئـة أمـراض سـائدة فغالبـا -ولـيس بالضرورة- ما يكون أحد الأبوين مُصابا بنفس المرض، وقد يظهر المرض فـى بعض الأفراد فجأة ودون سابق معرفة فى الأجيال السابقة، ولـذلك عديـدٌ مـن التفسيرات نوجزها في أولا: ربما يكون أحد الأبوين مُصابا بالمرض ولكن فـى صورة خفيفة لدرجة أن أحدا لم يتنبه لذلك من قبل، ثانياً: قد يكون السبب الحقيقى لوجُود المرض لأول مرّة هو التطفُر، والطّفرة ما هى إلا تغيير مفـاجئ لجـين، فمثلاً فى حالة الـ O. imperfecta فإن الجين بدلاً من أن يكوّن عظامـا قويـة سليمة يكوّن عظاما هشة، وثالثا: قد يكون المرض موجُوداً بالأصل فـى بعـض أفراد العائلة، وأخيراً قد يكون الطّفل طفلا غير شرعى.

وفى حالة الأمراض الّتى لا تؤثر على حياة المَريض فانه يكون من الممكـن تتبع وراثة المرض لأجيال عديدة، كما هو الحال فى مـرض الـــ Porphyria وهو أحد أمراض التفاعلات الحيويّة ويكون المَريض حساسـا للضـوء وأشـعّة الشمس، ويكون البول داكن مثل لون الشاى لوجُود مادّة الـ Porphyrin، وفـى جنوب أفريقيا أمكن تتبع ٨٠٠٠ حالة، وكلّ هذه الحالات نتجت من أصل واحـد متوارثة عن زوجين تزوجا فى عام ١٦٨٨.

وهناك حالة خفيفة بعض الشئ متوارثة فى حالة سيادة وهى قصر الأصابع Brachydactyly أمكن تتبع وراثتها فى أجيال كثيرة، وكان هذا المثال هو المثال الأوّل فى الإنسان والذى يتبع قانون مندل من ناحية السِّيادة، كما أوضحها فراب فى عام ١٩٠٠ والذى كان فى ذلك الوقت طالبا فى جامعة هارفارد.

وفى حالة الأمراض السَّائدة إذا تزوج شخص مُصاب بأنثى عادية أو العكس فانه فى المتوسط سيولد لهذه الأسرة أطفال نصفهم مُصابون بنفس المرض والنصف الآخر سليم، وهذا راجع إلى أن الأب المُصاب يكوّن أمشاجاً نصفها يحمل العامل الوراثىّ المسبب للمرض والنصف الآخر يحمل الجين أو العامل الوراثىّ العادى بينما يكوّن الأب الثانى أمشاجاً عادية فقط.

وبما أن عدد الأطفال فى الأسرة عادةً ما يكون محدوداً، فاحتمال أن يكون كل الأطفال مُصابون، أو قد تساعد الصدفة الحسنة فى أن يكون الأطفال جميعهم أصحاء، وبالطبع فإن هذه الصِّفات لا تميز بين ذكر وإنثى.

والحالات الدَّائدة تميل دائما أن تكون مُختلفة التعبير، وهذا التنوع أو الإختلاف يطلق عليه فى كلّ الحالات إختلافا تعبيريا، وفى حالة زيادة الأصابع عن الخمسة مثلاً ربَّما يظهر فقط فى صورةٍ زائده جلدية، وفى حالات أخرى يظهر على هيئة إصبع كامل، وفي حالة تهشم العظام ربَّما تكون الحالة مخففة بحيث يصعب اكتشافها ويعيش الشخص المُصاب حياته العادية دون إعاقة، وفى حالات أخرى قد تصل درجة الإعاقة إلى حد أن الهيكل العظمى كلّه يصبح مشوها تشويها كبيرا، ومُعظم الأشخاص المُصابين قد يقعوا بين هذا وذاك، ففى بعض الحالات لا يعبر الجين عن نفسه إطلاقا وتعرف هذه الحالة بـ Non-penetrant وترتبط تعبيرات هذه الجينات بتأثير جينات أخرى أو ترتبط بتأثير مؤثرات بيئية.

وقد لوحظ أن تعبير مثل هذه الجينات ولو أنها مرتبطة بكروموسومات متشابهة غير جنسيَّة، إلا أن تعبيرها يختلف من جنس إلى آخر ولذلك تعرف بتأثيرات الجنس، وعندما يتأثر فقط نوع واحد من الجنس يطلق عليه بتحديد

الجنس Sex limitation.

فمثلاً داء المفاصل (النقرس) والصلع هما من هذا النوع الذى يظهر بصورة مباشرة وكثيرة على الذكور عنها فى الإناث، وقد يكون السبب فى ذلك هُرمُونات الذكورة، فداء النقرس نادر جداً فى النساء قَبْل سن اليأس ويزيد بعد هذه الســن، وقد لاحظ هذه الظاهرة الفيلسوف سقراط فى أن الاغاوات (جمع أغا) لا يُصابون بداء النقرس ولا بالصلع، وعلى ذلك فقد نجد تفسيرا فى شجرة العائلــة للحــالات المعروفة بالتشبه بالنساء Testicular feminization وهى من الحالات الوراثية الّتى لا يظهر أثرها إلا فى جنس معين.

وراثة الصِّفات المتنحية:

كما فى حالة الصِّفات السَّائدة فإن الصِّفات المتنحية تصيب الجنســين علــى السواء، غير أن الصِّفة المتنحية تظهر فقط فى حالة وجُود الجين فــى الصــورة الثُنائيَّة، أىّ أن الجين الطَّافر يكون متشابه اللاقحة، وعلى ذلك يكــون متبــاينو اللاقحة ظاهريا أصحاء وكلّ أولادهم أصحاء إلا إذا تزوج من نفس نوعه (متباين اللاقحة)، ونظرا لندرة الصِّفات المتنحية فإن هذا الاحتمال يكون ضــئيلا جــدا، وبالطبع إذا تزاوج اثنان مصابان بالمرض (متشابه اللاقحة) فإن كــلّ أولادهــم سيكونون مُصابين بالمرض، ولكن ذلك يكون من الصعب تصوره.

وعلى وجه العموم، فقد يكون من الصعب تتبع وراثة المرض خــلال عــدَّة أجيال، إذ أن كلّ الأشخاص المُصابين فى عائلة ما سيكونون إمَّا أخوة أو أخوات وحوالى ربع الأطفال المولودين من أبوين متباينى اللاقحــة يكونــون مُصــابين بالمرض، ويرجع السبب فى ذلك إلى أن كلّ أب ينتج أمشجة تحتوى على الجــين العادى أو الجين المسبب للمرض.

ولذا فإننا نرى أن ربع الأبناء سيكون سليما متشابه اللاقحة والنصف ســليما متباين اللاقحة والربع الأخير مُصابا متشابه اللاقحة، وكما فى حالة الصِّفة السَّائدة فإن هذه الأرقام تمثل نسبا وليست أعدادا مطلقة، وطبقا للاعتبــارات الإحصــائية

البحتة إذا تزوج شخصان متباينا اللاقحة وأنجبا ولدا واحدا فإن الفرصة تكون فى صالحه (٧٥% من هؤلاء الأطفال يكونون أصحاء)، و٩/١٦ من الزيجات التى تنجب ولدين يكون الولدان سليمين (٥٦%)، ولكن فقط ٨١/٢٥٦ (٣٢%) من العائلات التى تنجب أربع أولاد يكونون غير مُصابين، وعلى ذلك فإن ظهور أطفال أصحاء فى مثل هذه العائلات المتباينة اللاقحة يكون بالصدفة، وهناك قوانين رياضية لحساب ذلك، وبالطبع يجب أن نأخذ فى الاعتبار أن العائلات التى يولد لها أطفال أصحاء فقط لن تدخل فى حساباتنا، إذ أنها ستكون بين الأشخاص العاديين ولن نتعرف عليهم نظرا لانهم أصحاء خالون من المشاكل.

وظُهور الصفات المتنحية النادرة يكون مقترنا بقرابة الزوجين عادةً، والحقيقة أن الفرصة لأبناء العمومة فى كونهم يحملون نفس الجين تكون بنسبَة ١: ٨، إذ أنهما أقرب إلى بعضهما من ناحية التركيب الوراثىّ، والفرصة لأن يحمل زوجان متباعدان نفس الجين هى أقل من ذلك بكثير وتعتمد على مدى انتشار هذا الجين فى المجتمع العام، ويعتبر مرض الـ Fibrocystic pancrease للبنكرياس من الأمرض المنتشرة المتنحية المعروفة فى الإنسان ، إذ يصيب ١ لكل ٢٠٠٠ مولود، ومن أعراضه المعروفة زيادة إفرازات الغدد المخاطية فى كل الجسم، وفى الأطفال حديثى الولادة تسبب كثرة هذه الإفرازات انسدادات فى ممرات الغذاء فى الأمعاء Meconiumileus، واثناء الطفولة تتداخل أعراض المرض مع عمليَّات الهضم مسببة الإعراض عن الأكل وفقدان الوزن، وتتأثر كذلك الرئة ويكون سبب الموت فى مثل هذه الحالات هو الالتهاب الرئوى، ٢-٣% فقط من المُصابين بهذا المرض عندهم القدرة على الإنجاب، وسبب العقم هنا هو الشذوذ فى ممرات السائل المنوى غير أن الإناث المُصابات لا يعانين غالبا من العقم.

ويحمل جين المرض واحدا من كلّ ٢٢ شخصا، وعليه ففرصة أن يكون هناك شخصان متباينا اللاقحة يتقابلان ويتزوجان هى فرصة كبيرة إذا قارناها بحالات أخرى مثل Alkaptonuria وهو جين موجُوداً فى واحد من كل ٥٠٠ شخص فى المجتمع العادى.

وعلى وجه العموم فكلّما كان المرض نادرا كلّما ظهر بصورة أكبر فى زواج الأقارب، ولهذا السبب فقد علـل باتسـون Bateson أن مـرض الألكابتوريـا Alkaptonuria فى الإنسان هو مرض متنح، وفى وقتنا الحاضر فإن نسْبَة زواج الأقارب فى انجلترا تقع حوالى ٠،٥% أىّ أن فى كلّ ٢٠٠ زيجة تكون واحدة بين أبناء عمومة، وفى حالة مرض البنكرياس وزيادة لزوجة وافرازات الغدة المخاطية تكون نسْبَة المرض فى زواج العمومة أعلى بكثير من نسْبَة ظهوره فى المجتمـع العادى.

ومن الأمثلة الأخرى لأمراض يسببها جين متنح أنواع من الصمم والعمـى، ولأن الصم والبكم يُمكنهم التفاهم سوياً فإن احتمال زواج اثنين مُصابين أمر وارد ولكن من المتوقع أن يكون كل أولادهم كذلك، وفى الحقيقة هناك حالات كثيـرة فيها أطفال أصحاء ولدوا لأبوين مُصابين بالصمم الوراثىّ، وكذلك وجدت بعـض الحالات فيها الأبوان ألبينو، ولعل التفسير العلمى يكمن فى كون الوالـدين ليسـا متشابهى اللاقحة لنفس الجين، أو ربما يكون من المعقول أن نفترض أن التغييـر الطفرى فى جُزئ الحامض النووىّ ينتج بالصدفة أنواعا متشابهة من الأحمـاض الأمينيَّة التى تعطى نفس الصّفات الظاهريَّة، وأخيراً قد يكـون هنـاك مرضـان متشابهان ظاهريا على أنهما نفس المرض ولكنهما فى الحقيقة ليسا كـذلك، ففـى حالة زوج ألبينو، ظهر بالفحْص الدّقيق أن الأب يختلف فـى مرضـه عـن الأم بالرَّغم من كون كليهما ألبينو، فالأب كان من ناحية خلوه من الأصباغ مركزا فى بعض الأجزاء وفى بعض الأجزاء الأخرى لم يكن من السهل تبيُّن خلوهـا مـن الأصباغ.

وراثة الحالات الوسطيَّة:

فى بعض الحالات يظهر الأشْخاص متباينو اللاقحة فى صورة مُختلفة عـن الأشْخاص المُصابين بالمرض فى الصورة متشابهة اللاقحة سواء كان هذا الجين فى الصورة العادية أو فى صورة طافرة، وهذه الحـالات يُطلـق عليهـا عـادة بالحالات الوسطيَّة ويُسمَّى الجين فى هذه الحالة عندما يكون فى الصورة متبـاين

اللاقحة بالسَّائد سيادة غير كاملة.

فمثلاً مرض الأنيميا المنجليَّة يسبب الموت عادة إذا كان جين الهيموجلوبين S في الصورة متشابه اللاقحة، أما الأشخاص متباينو اللاقحة فغالباً مـــا يظهـــرون أصحاء معافين و لا يشكون من شئ إلا إذا تعرَّضوا لارتفاعات شاهقة حيث يقـــل تركيز الأكسجين (السفر المتكرر بالطائرات أو الإقامـــة علـــى قمـــم الجبـــال أو ناطحات السحاب)، فى هذه الحالة تقل نسْبَة الأكسجين فى الدمّ وتتحول خلايا الدم الحمراء الكروية إلى خلايا منجلية الشكل، هذه الخلايا المنجلية والتى تحتوى على هيموجلوبين غير طبيعى سريعاً ما تتكسر فى الطحال مما يؤدى إلى تلف كبيـــر، هؤلاء الأشخاص يُمكن تعريفهم بحالات "المنجليَّة" عن أن يطلق علـــيهم حـــالات "أنيميا منجلية"، وبتحليل هيموجلوبين هؤلاء المرضى وجُود كلا من الهيموجلوبين A و S.

وإذا تتبعنا وراثة هذا المرض (المنجلية) فى عائلة ما فإنه يظهـــر بالصـــورة المتنحية، ولكن إذا ضمَّنا شجرة العائلة حالات الخلايا المنجليَّة فسيظهر وكأنه يتبع الحالة السَّائدة، ولذا فالأنيميا المنجليَّة تتبع الحالات المظهريَّة للسيادة والتنحى دون أن يكون لها علاقة بتأثير الجين نفسه المسبب للمرض، وعليه فإن السِّيادة والتنحى ليسا خلاصة لتأثير الجين نفسه.

والسِّيادة المساعدة Co-dominance تعبير يُطلق على الحالات الَّتى يظهـــر فيها تعبيران مختلفان للتركيب متباين اللاقحة، ففى الأشخاص الذى يحملون فصيلة الدمّ AB فانه من الممكن إظهار كلا من مواد الفصيلة Aو B، وعليه فإن كلاً من A وB من نوع السِّيادة المساعدَّة.

وراثة الصِّفات متعددة العوامل:

فى بعض الأحيان يتأثرتعبير الجين بجينات أخرى، وهناك كثير من الحالات يظهر فيها تأثير العائلة بصورة قاطعة حيث يكون عدد الأقارب المرضى أكثـــر بكثير من نسْبَة وجُود المرض فى المجتمع – غير أن نسْبَة الأقـــارب المرضـــى

حوالى ٥% وهى نسْبَة اقل بكثير من النسْبَة المنتظرة فى وراثة صـــفة مرتبطـــة بجين واحد، وقد فسِّر ذلك كثيراً بأن الجين ليس عنده القـــدرة علـــى الاختـــراق الكامل، غير أن هذا التفسير غير مقنع لعدَّة أسباب منها أن الصِّـــفة يـــتحكم فـــى إظهارها عدَّة جينات بالإضافة إلى تأثير البيئة – وهو ما يُســـمَّى بوراثـــة تعـــدد العوامل.

ومن الصِّفات العادية الَّتى يتحكم فيها العديد من العوامل الذكاء والطُول ولون الجلد وبصمات الأصابع، ومن الأمراض الَّتى تنتقل بنفس الطريقة: بعض الشدود الخلقى، وبعض الأمراض النفسية مثل انفصام الشخصية وكثير مـــن الأمـــراض البدنية كارتفاع ضغط الدمّ والبول السكرى والروماتيزم وقرحة الاثنـــى عشـــر وأمراض الجهاز التنفسى، كلّ هذه الصِّفات يتحكم فى وراثتها العديد من الجينات حيث يتراكم تأثيرها بعضها مع بعض بالإضافة إلى تأثير البيئة، وقد بين فيشر فى سنة ١٩١٨ فى بحث كلاسيكى أن وراثة هذه الصِّفات ليست ضد قوانين مندل بل هى امتداد لقوانين مندل.

وبالطبع فإن الصِّفة الَّتى يتحكم فى وراثتها جين واحد ينقسم الناس فيها إلـــى قسمين: قسم يحمل الصِّفة السَّائدة وقسم يحمل الصِّفة المتنحية، ولا شئ غير ذلك. أمَّا فى حالة الصِّفات متعددة العوامل فإن هناك العديد من الجينـــات دون ســـيادة مطلقة لأحدهم، وهذه الصِّفات يُمكن قياسها وعمل منحنى سهل لها يكون على هيئة جرس، ولو أخذنا الذكاء كمثال للصفات متعددة العوامل وقمنا بقياس الذكاء فـــى مجموعة من الأشخاص ثم رسمنا لهم منحنى فسوف نلاحظ الآتـــى: فـــى نهايـــة المنحنى نجد الأشخاص محدودى الذكاء الذين يقل مُعدَّل ذكائهم عن ٦٠%، وفى نهاية المنحنى من الناحية الأخرى نجد الأشخاص حادّى الذكاء الذين يزيد مُعـــدَّل ذكائهم عن ١٤٠%، ولكن الغالبية فى المنطقة الوسطى من المنحنى الجرسى بين المجموعتيْن السابق ذكرهما.

وفى حالة الأمراض الوراثية فبالرَّغم من إمكان تقسيم المرضى طبقا لقســـوة المرض والأعراض الظاهرة منه لكنه ليس من الممكن تصـــنيفهم طبقـــا لدرجـــة

السوية، وبالطبع يمكن تمييز بعض الفروقات فى ظهور المرض والّتى لا يكـون سببها فقط العوامل الوراثيَّة بل تلعب البيئة دورها فى ظهور أو عدم ظهور بعض أعراض المرض، وعند رسم منحنى لمثل هذه الصفات المرضية فإنــه ينحـرف ناحية اليمين فى حالة زواج الأقارب، ونقطة المنحنى الّتى فوقها يكون كلّ الأفراد مُصابة تسمَّى بالمستهل أو البداية Threshold.

فى الحالات الّتى يُعتقد أن وراثتها متعددة العوامل هناك عدَّة تسلسلات لمثـل هذا النموّذج، وتكون الأعراض كبيرة فى حالة زواج أقارب مُصابين بشدة، لإنــه من المفترض أن يكون هناك انحراف كبير فى المنحنى، وعلى سبيل المثال فـى حالة انشقاق الشفة مع امتداده أو عدم امتداد هذا الانشقاق إلى الحلق، فالملاحظ أن نسبَة الأقارب المُصابين هى تقريباً ٦% (١:١٦) عندما يكون المَـريض مُصـابا بانشقاق الشفة وانشقاق الحلق، ولكن تكون النسـبَة ٢% (٤: ١) عنـدما تكـون الصّفة هىأانشقاق الشفة فقط، والتفسير المعقول أن حدوث المرض يزيد بازديـاد قسوته.

وفى حالة مرض الأعصاب Spina bifida مثلاً، بعد ولادة طفـل مُصـاب واحد فإن فرصة ظهور المرض فى أقاربه اللاحقين تكون ٥%، وتكون النسـبَة ١٠% بعد ولادة طفلين مُصابين، وتدل الشواهد على أن فرصة ظهور المـرض تزداد إذا كان أحد الأقارب مُصابا، وذلك يختلف اختلافا كبيرا عن الوضـع فـى حالة الصّفات الّتى يتحكم فى وراثتها جين واحد حيث تبقـى فرصـة الإصـابة بالمرض ثابتة بصرف النظر عن الأشخاص المُصابين فى العائلة سلفا (١: ٤ فى كلّ الصّفات المتنحية على الكروموسومات المتشابهة)،

وفى النهاية فإن وراثة الصّفات متعددة العوامل تتبع القاعدة القائلة "فى حالـة اختلاف الجنس فإن الأقارب لشخص مُصاب من نوع المفترض عليه أن يكـون الجنس الأقل تعرَّضا للإصابة يكون أكثر قابلية للإصابة بالمرض".

وتفسير هذه الحالة أن المنحنى له نفس التوزيع فى كلا الجنسـين، غيـر أنّ

الجنس المفترض فيه الإصابة أقل ينحرف ناحية الشمال، وهناك مثل على ذلك فى حالة مرضى الـ Pyloric stensosis وهى حالة تتميز بقئ مُستمرّ بعد الطعام وكانت تؤدّى إلى الموت حتى جاء العالم رامستات فى عام ١٩١٢ وقدم لها علاجا جراحيًا، وقد درس كارتر هذه الحالات بعناية ووجد أن هذا المرض يُوجد فى الذكور خمس مرات وجُوده فى الإناث، وأن نسْبَة إصابة الأقارب تكون ٥,٥% للأولاد و ٢,٤% للبنات إذا كان المَريض الذى أن تقل عنه المرض ذكراً، وبالعكس تكون النسْبَة ١٩,٤% للذكور و٧,٣% فى الإناث إذا كان المَريض الذى أن تقل عنه المرض أنثى.

القدرة الوراثيَّة:

تعرَّف القدرة الوراثيَّة على أنها نسْبَة الاختلافات فى صفة يُمكن أن توعَز إلى عوامل وراثيَّة، ويعبَّر عنها بنسْبَة مئوية وتُختصر بحرف (هـ٢ h_2)، وكلما زادت النسْبَة المئوية كلّما زادت نسْبَة شراكة الوراثة فى إظهار الصِّفة، وتحسب القدرة الوراثيَّة من خلال حساب نسْبَة حدوث المرض فى أقارب عائلة ما ونسْبَة حدوث نفس المرض فى المجتمع العادى، وبعض هذه النسب مدونة فى الجدول التالىّ.

وعليه فإن العوامل الوراثيَّة يُمكن أن يكون لها دور مهمّ جداً فى معرفة أصول بعض الأمراض مثل الـ Pyloric stenosis عنها فى الإصابة بقرحة الاثنى عشر، إذاً فلابد من التحقق من أن تعبير القدرة الوراثيَّة يعتمد أساساً على درجة التشابه بين الأقارب وهذه ربَّما تكون جُزئيا بسبب مشاركة العوامل البيئيَّة، ولذا فانه من المهم عند دراسة أثر البيئة على انتشار مرض ما فيجب أن تشمل هذه الدراسة أنواعا مُختلفة من الأقارب وليس فقط من الأولاد، ثم نقيس درجة انتشار هذا المرض فى الأقارب الموجُودين فى بيئة واحدة أو فى بيئات متعددة، وكذلك فى الأشخاص الذين لا يمتّون لبعضهم بصلة قرابة ولكنهم يعيشون مع بعضهم البعض (الأزواج مثلا) ، ومن هنا يُمكننا معرفة أثر البيئة المشتركة.

القدرة الوراثيَّة لبعض الأمراض الَّتي تصيب الإنسان

المرض	درجة النتشار	القدرة الوراثيَّة
انفصام الشّخصية	١	٨٥
الربو	٤	٨٠
انشقاق الشفة +انشقاق سقف الحلق	٠,١	٧٦
تشوه خلقى (Pyloric stenosis)	٠,٣	٧٥
Ankylosing spondylitis	٠,٢	٧٠
تشوه خلقى إعوجاج الرجل	٠,١	٦٨
انسداد الشرايين	٣	٦٥
ارتفاع ضغط الدمّ (أساسى)	٥	٦٢
إنقلاب عظم الحوض (تشوه خلقى)	٠,١	٦٠
عدم إكتمال عظام الجمجمة	٠,٥	٦٠
قرحة الاثنى عشر	٤	٣٧
تشوه خلقي في القلب (كلّ الأنواع)	٠,٥	٣٥

وهناك نتائج مثيرة وهى درجة التشابه فى التوائم والَّتى تعتمد علـــى درجـــة انتشار المرض فى المجتمع وعلى درجة القدرة الوراثيَّة (سميث ١٩٧٠)، وحتى مع القدرة الوراثيَّة العالية فإن مُعدّل التوافق فى التوائم المتطابقـــة ربَّمـــا يكـــون منخفضا جداً، فمثلاً فى انعواج القدم يكون مُعدّل التوافق ١ فـــى ١٠٠٠ والقـــدرة الوراثيَّة حوالى ٧٠% ودرجة التوافق فى التوائم المتطابقة تكون حوالى ٣٣%،

ومعرفة القدرة الوراثيَّة تفيدنا ليس فقط فى إعطاء فكرة عن العوامل الوراثيَّة من ناحية أصلها ومنشأها بل هى مهمة أيضاً عند الاستشارة الوراثيَّة، إن البحث فى وراثة الأمراض الشائعة لابد وأن يُزيد من درجة الافتراضات الَّتى تقدمها العوامل المُتعدِّدة.

تخليق الــ DNA فى المعمل

DNA synthesis *in vitro*

بوليميريز (DNA) وتخليق (DNA) فى المعمل:

لقد عُرف الكثير عن الميكانيكيات الجزيئية والعمليّات الحيويّة عــن طريــق تجزئة الخلايا إلى عضياتها المُختلفة وجزيئاتها الكبيرة والمكونات الأخرى ومن ثم تم إعادة تنظيمها وتَكْوينها فى أنابيب الإختبار أو ما يعرف بــــ" نظــام داخــل الأنابيب" فى هذا النظام تكون العضيات والجزيئات قادرة علــى القيــام بــبعض العمليّات الأيضية المحدودة، ويُمكن تتبع نتائج مثل هذه النظم المعمليّة بيوكيميائيا بسهولة أكثر عمّا هى فى النظم الحيَّة، ولعل المعلومات التى يُتحصّل عليها مــن الدّراسات على النظم المعمليّة ذات أهميَّة كبيرة إلا أنه يجب ألا نفترض أن حدوث ظاهرة فى المعمل يعنى بالضرورة إمكان حدوثها فى النظم الحيَّة.

كان أرثر كورنبرج ومساعدوه أوّل من قام بتخليق الــ DNA فى المعمــل سنة ١٩٥٧ الذى منح جائزة نوبل عن عمله هذا سنة ١٩٥٩ حيث قام كــورنبرج بعزل إنزيم من بكتريا E coli عرف فى البداية باسم بوليميريز (DNA)أو إنزيم كورنبرج والآن يعرف باسم DNA polymerase I، يساعد هذا الإنــزيم علــي ربط النيوكليوتيدات بروابط كيميائيَّة وإضافتها إلى سلاسل الـــ DNA ســابقة التَكْوين ويحتاج هذا الإنزيم إلي ٥ ثلاثى الفوسفات لكلّ من الأربعة أنــواع مــن ديوكسى ريبو نيوكليوتيدات: ديوكسى أدينوسين تراى فوسفات (dATP) ديوكسى ثيميدين تراى فوسفات (dTTP) ودبوكس جــوانين تــراي فوســفات (dGTP) وديوكس سيتوسين تراي فوسفات (dCTP) :Figs.(16,17)، ويكون الإنــزيم نشطا فقط فى وجُود أيونات الماغنسيوم مع جزيئات الــ DNA سابقة التكــوين، ووجُود هذا الــ DNA ضرورى حيث يستخدم أولا كبادئ Primer DNA ثــم يقوم بوظيفة القالب Template :Fig.(18).

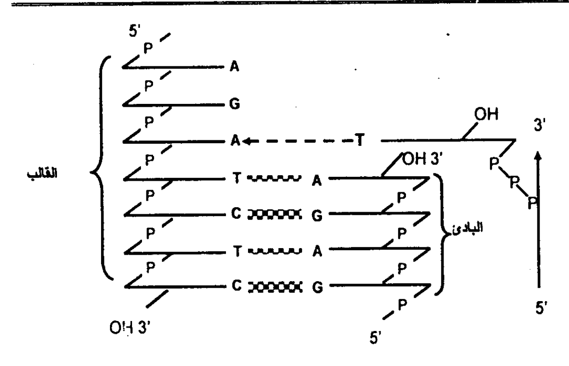


Fig (16): متطلبات انزيم DNA البوليميريز للبادئ والقالب، حيث يحتاج إنزيم بلمرة DNA الى خيط بادئ (ظاهرا فى اليمين) به مجموعة ٣ هيدروكسيل حرة، هذا الخيط البادئ الذى سوف يستطيل بإضافة نيوكليوتيدة برابطة كيماوية (مثل dTMP من المولدات الداخلة dTTP المبينة) بالإضافة الى ذلك فإن DNA بوليميريز يحتاج الى خيط قالب (مبينا إلى اليسار) هذا الخيط القالب هو الذى يحدد تتابع القواعد فى الخيط الذى سيخلق حيث ان الخيط سوف يكون مكملا للخيط القالب.

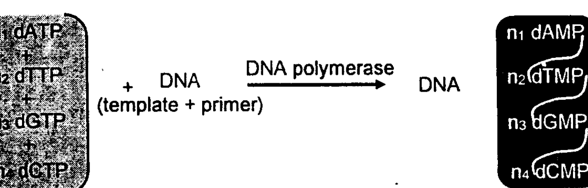


Fig (17): التفاعل الكامل لتخليق DNA باستخدام انزيم DNA بوليميريز في المعمل حيث يحتاج الى بادئ وقالب وكذلك الى أيون مغنسيوم ++Mg والى الأربع ديوكسي ريبونيو كليوتيدات تراي فوسفات المعروفة (dCTP, dGTP, dTTP, dATP) – القيم n4, n3, n2, n1 تشير الى كمية المولات لجزيئات dCTP, dGTP, dTTP, dATP التي استهلكت وكذلك الى كمية مولات dcMP, dGMP, dTMP, dAMP التي دخلت البناء أثناء عملية البلمرة على الترتيب. تتوقف هذه القيم على تركيب القواعد في DNA القالب المستخدم فى هذا التفاعل. تتابع النيوكليوتيدات فى المنتج سوف يتحدد بواسطة تتابع القواعد فى DNA

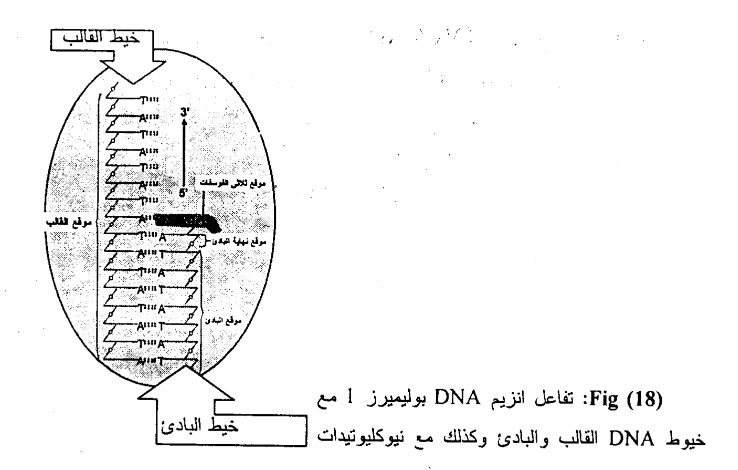


Fig (18): تفاعل انزيم DNA بوليميرز I مع خيوط DNA القالب والبادئ وكذلك مع نيوكليوتيدات

١- DNA البادئ Primer DNA:

لا يستطيع إنزيم الـــ DNA بوليميرز I على بدء تخليق سلاسل الـــ DNA من نقطة الصفر de nove حيث أن له احتياج مطلق إلى مجموعة ٣ هيدروكسيل حرة Free hydroxyl على سلسلة سابقة من DNA، فإنزيم DNA بـــوليميريز يساعد على تَكْوين رابطة hydroxyl الموجُودة فى نهاية البـــادئ مـــن سلســـلة DNA مع مجموعة ٥- فوسفات فى الديوكسى نيوكليوتيدة القادمة وعلى ذلك فإن اتجاه التخليق سيكون دائما ٥ ← ٣، ٣ ← ٥ :Fig.(19)،

٢- DNA القالب Template DNA:

يحتوى إنزيم DNA بوليميريز I على محددات التّتابُع أىّ أن الإنزيم يحتـــاج إلى سلسلة من DNA كقالب حيث يكون ترتيب القواعد فيه على أســـاس قـــانون تزاوج القواعد (تخليق قواعد مكملة متتابعة فى السلسلة الجارى تخليقها).

وقد تم اكتشاف ودراسة ثلاثة أنواع أخرى من إنزيم DNA بوليميريز ,I, II III كما تم التعرف على ثلاثة أنواع أخرى من إنزيم DNA بوليميريز وسميت α, β, γ فى عدد من الكائنات مميَّزة النواة وتم عزل نوع رابع من الغدد الثيموسية فى العجول، ومن النخاع العظمى للأرانب، وعلى هذا فإنه يُوجد على الأقل أربعة أنواع مُختلفة من إنزيمالبلمرة DNA فى الكائنات مميَّزة النواة.

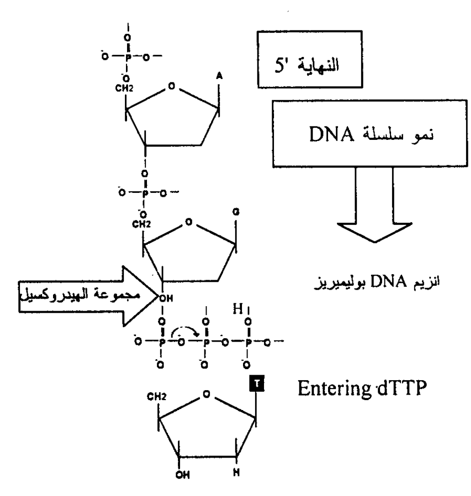


Fig (19): استطالة سلاسل DNA بالرابطة المشتركة فى اتجاه '3→ '5 بواسطة جميع أنواع DNA بوليميريز المعروفة تنتهى السلسلة الموجودة عند الطرف ٣ بالنيوكليوتيدة ديوكسى جوانيدات (ديوكسى جوانيوزين ــ 5ــ فوسفات). يظهر الشكل أن إنزيم DNA بوليميريز يضيف ديوكسى ثيميدين و منوفوسفات من المولد ديوكسى ثيميدين تراى فوسفات dTTP الى الطرف '3 من السلسلة مـ انطلاق البيروفوسفات.

والوظائف الدَّقيقة لهذه الأنواع من الإنزيمات أصبحت الآن واضحة، ففى بكتريا E coli ، B subtilis وُجد أن إنزيم DNA بوليميريز III هو الإنزيم الرئيسى والأكثر فعالية فى عمليَّة نسخ الــ DNA، وبالتالى فإن تخليق DNA يتوقف فى الطَّفرات التى تنمو فى ظروف لا يتكوَّن فيها إنزيم DNA بوليميريز III.

أمَّا وظيفة إنزيمDNA بوليميريز II فهى إصلاح تلف الــ DNA فى غياب أنزيمى DNA بوليميريز III, I.

والوظيفة الرئيسية لإنزيم DNA بوليميريز I هى تصحيح تلف الـ DNA، وقد تأكد ذلك بالأدلة القوية من دراسات على الطفرات التى عرفت باسم طفرات pol A والتى بها نقص فى إنزيم DNA بوليميريز I، هذه البكتريا يكون تناسخ الـ DNA فيها بمعدل طبيعى لكنها تفقد القدرة على تصحيح أىّ تلف قد يحدث فى DNA والذى قد ينتج من التعرض للأشعة الفوق بنفسجية مثلاً، بالإضافة إلى ذلك فإن إنزيمDNA بوليميريز I مسئول عن إستئصال بادئ RNA المُستخدم فى بدء تخليق DNA.

فى الكائنات مميَّزة حقيقيَّة النواة نجد أنزيمات DNA بوليميريز α,β فى أنوية الخلايا بينما يُوجد إنزيم DNA بوليميريزγ فى الميتوكوندريا فى الحيوانات وفى البلاستيدات الخضراء فى النبات، وبالتالى فمن السهل أن ندرك أن الـ DNA بوليميريز α هو المسئول عن تناسُخ DNA النووى بينما إنزيمDNA بوليميريز γ يكون مسئولاً عن تناسُخ DNA فى الميتوكوندريا.

مُعظم أنزيمات بوليميريز فى الكائنات غير مميَّزة النواة لا تُظهر فقط نشاطاً لإنزيم DNA polymerase فى الإتجاه ٣ ← ٥ كما سبق القول ولكنها أيضاً تظهر نشاطاً لإنزيم إكسونيوكليز exonuclease ٥ ← ٣ (الأكسونيوكليز الذى يقوم بتحليل وتكسير الأحماض النووية من النهايات بعكس إنزيم أندونيوكليز Endonuclease الذى يقوم بتحليل الأحماض النووية بعمل كسور داخليَّة).

وللعلم فإن نفس البروتين يستطيع أن يقوم بكلا النوعين من النشاط الإنزيمى (البوليميريز والأكسونيوكليز)، فمثلاً إنزيم الـ DNA بوليميريز I فى بكتريا E، coli يكتسب النشاط الإنزيمى٥ ← ٣ الأكسونيوكليزى وبالتالى يساعد فى استبعاد النيوكليوتيدات واحدة بعد الأخرى من النهايات ٣ لسلاسل البُولى نيوكليوتيدات، وهذا البروتين تميز أيضاً بنشاط أنزيمى ٣ ← ٥ أكسونيوكليز، فإذا وجد هذا البروتين فان كلاً من النشاطين الأكسونيوكليز المرتبطين مع إنزيم البوليميريز تلعب دوراً هاماً فى أيض الـ DNA.

والنشاط الإنزيمى ٥ ← ٣ الأكسونيوكليزى لإنزيم DNA بوليميريز يقــوم بوظيفة هامة ودقيقة ألا وهى "المُراجعة" أو "التصحيح" والتى تكــون ضــرورية للتأكد من صحة تناسُخ الـ DNA، فإذا وجدت هذه الإنزيمـــات مـــع DNA – البادئ – الناسخ والتى بها أخطاء طرفية (قواعد غير مزدوجة أو أخطـــاء فـــى أزواج القواعد أو أخطاء فى تتابُع القواعد عند النهاية ٣ من البادئ)، فان خاصية النشاط الإنزيمى ٥ ←٣ الأكسونيوكليزى لإنزيم الـ DNA بوليميريز تقوم بقطع هذه القاعدة أو القواعد.

وعندما تصل إلى النهاية المناسبة لإزدواج القواعد فان إنزيم البوليميريز يبدأ فى إعادة التخليق بإضافة نيوكليوتيدات إلى النهاية ٣ فى خيط البادئ ويستمر ذلك حتى يستكمل القالب، وتعتبر وظيفة الأكسونيوكليز ٥ ← ٣ كمراجع والموجُـــودة فى إنزيم الـ DNA بوليميريز هامة جداً حيث أن نسخ الـ DNA لابد وأن يتم بكل دقة، ويزيد احتمال وجُود أخطاء فـــى غيـــاب هـــذه الوظيفـــة التصـــحيحية .Fig.(20)

وأنشطة الأكسونيوكليز ٣ ← ٥ لإنزيمات الـ DNA بوليميريز لها دور هام جداً فى حماية الكائنات غير مميَّزة النواة ضد العوامل المطفرة الكثيرة (كالأشـــعَّة فوق البنفسجية مثلاً) ، وأنشطة الأكسونيوكليز ٣ ← ٥ لإنزيمـــات الــــ DNA بوليميريز تستبعد الأجزاء التالفة من الـ DNA وبالتالى تحمى هذه الكائنات من الطفرات، وأيضاً فان نشاط الأكسونيوكليز ٣ ← ٥ فى إنزيم البـــوليميريز يقـــوم بإستبعاد بوادئ الـ RNA من الـ DNA مثلما فى DNA بوليميريز I فى الـ E، coli،

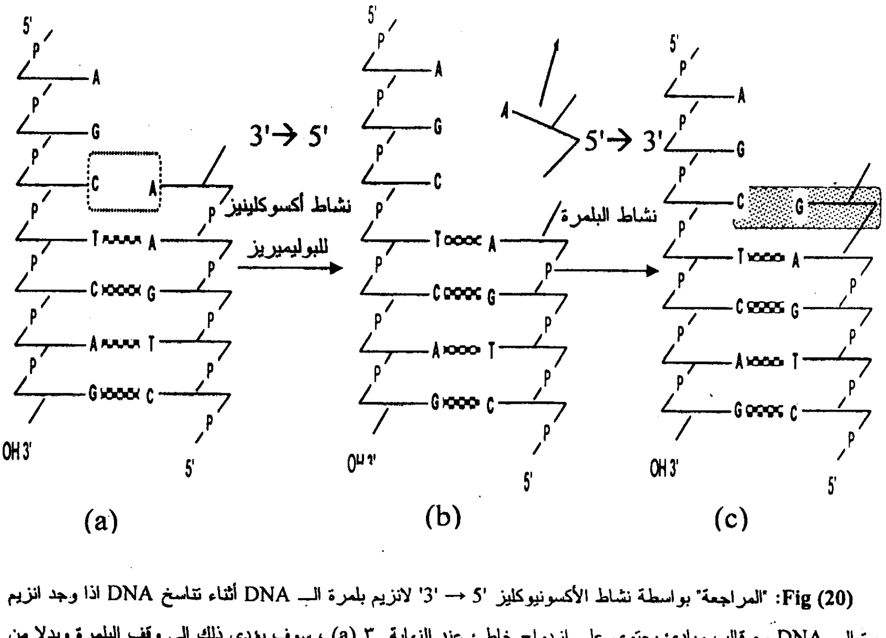


Fig (20): "المراجعة" بواسطة نشاط الأكسونيوكليز 5' → 3' لانزيم بلمرة الـ DNA أثناء تناسخ DNA اذا وجد انزيم بلمرة الـ DNA مع قالب وبادئ يحتوي على ازدواج خاطئ عند النهاية ٣ (a) ، سوف يؤدي ذلك الى وقف البلمرة وبدلا من قيام انزيمات البلمرة باضافة نيوكليوتيدات جديدة ، سيؤدي نشاط الأكسونيوكليز 5' → 3' الى فصل النيوكليوتيدة الطرفية ذات التزاوج الخاطئ (b). يتم بعد ذلك التزاوج الصحيح للنيوكليوتيدة الطرفية من البادئ، ثم يقوم انزيم البلمرة للـ DNA بالبناء وتكون الاستطالة باتجاه 3'→5' لخيط البادئ.

التعبير الجينى: نسخ الجين

Gene Expression: Gene Transcription

من المعلوم أن تركيب ووظيفة وتناسل وتطوُّر الكائن الحى يعتمد كلّيا على خصائص البروتين الموجُود داخل كلّ خليَّة وداخل أنواع الأنسجة على اختلاف خصائصها ووظائفها، والبروتينات إمَّا أن تكون بروتينات تركيبيَّة Structural proteins أو بروتينات وظيفية Functional proteins كالإنزيمات والهُرمُونات البروتينية والهيموجلوبين والبروتينات الإنقباضية ...الخ (لاحظ أن الإنزيم عبارة عن بروتين لكن ليس كلّ البروتينات أنزيمات)، وكلّ خطوة من خطوات التفاعلات الحيويَّة Biochemical reactions تحتاج إلى إنزيم معين يحفزها أو بمعنى أخر تحتاج إلى بروتين معين يحفزها.

والبروتين يتكون من واحد أو أكثر من سلاسل الأحماض الأمينيَّة، وكلّ سلسلة من هذه السلاسل يطلق عليها "عديد الببتيد " Polypeptide وتتابُع الأحماض الأمينيَّة فى سلسلة عديد الببتيد يتم شفره أو تخليقه عن طريق الجين، وعمليَّة تنشيط جزءٍ معين من جين أو مجموعة جينات لتخليق بروتين معين هى ما يطلق عليها "الشفرة الوراثيَّة"، أىّ أن الشفرة الوراثيَّة ما هى إلا عمليَّة انتاج بروتين، والبروتين الناتج هو الذى يسبب ظهور مظهر الصِّفة (الشكل المظهرىّ)، وهناك عمليتان رئيسيتان تحدثان أثناء عمليَّة تخليق البروتينات وهما عمليَّة نسخ الجين Gene transcription وعمليَّة الترجمة Translation، وبإيجاز شديد فان الشفرة الوراثيَّة تتم كالآتى:

الجين Gene ← عمليَّة نسخ Transcription ← RNA الرسول Messenger RNA (mRNA) ← عمليَّة الترجمة Translation by transfere RNA (tRNA) ← سلسلة ببتيدية Polypeptide chain ← بروتين متخصص Specific protein ← يسبب ظهور مظهر الصِّفة Phenotype.

نظرة عامة على التعبير الجينى:

An Overview on gene expression:

فى عام ١٩٥٦ وبعد ثلاثة أعوام من وضع النموذج المقترح للعالمين واطسون وكريك قام العالم كريك بتسمية العمليَّة التى تكون البروتين وتتم فى خطوتين (خطوة النسخ وخطوة الترجمة) باسم Central Dogma (DNA → RNA → Protein)، حيث عمليَّة النسخ هى عمليَّة تخليق RNA كصورة مكملة للتعاقب النيوكليوتيدى لجزء من الـ DNA، وعمليَّة تخليق RNAs هذه يحفزها إنزيم يطلق عليه إنزيم النسخ RNA polymerase، وليست كل الجينات تشفر لتخليق البروتينات (أىّ ليست كلّ الجينات تشفر لتخليق RNA الذى يتم ترجمته)، ولكن فى الحقيقة هناك أربعة أنواع مُختلفة من جزيئات RNA وكل منها يشفر عن طريق جين معين خاص به، وهذه الأربعة أنواع هى:

١- RNA الرسول: Messenger RNA (mRNA) وهو يشفر لتعاقب الأحماض الأمينيَّة فى عديد الببتيد، والـ mRNAs عبارة عن نسخ للجينات الشافرة إلى بروتينات Protein-coding genes ويطلق عليها أيضاً Structural genes.

٢- RNA الناقل: Transfer RNA (tRNA) وهو الذى يأتى بالأحماض الأمينيَّة للرَّيبوسوم أثناء عمليَّة الترجمة.

٣- RNA الرَّيبوسومى: Rribosomal RNA (rRNA) هو والبروتين الرَّيبوسومى Ribosomal proteins يكونان الرَّيبوسوم.

٤- Small nuclear RNA (snRNA) وهو يُوجد فقط فى الخلايا مميَّزة النواة، ويقوم بالاشتراك مع مجموعة من البروتينات فى عمليَّة المعالجة.

التعبير الجينىّ Gene Expression

نعرف أن المعلومات الوراثية المخزنة فى صورة تتابُعات من أزواج النيكليوتيدات تنتقل بواسطة عمليَّة النسخ Transcription لجُزئ خيط مُفرد وسيط يسمى الـ RNA الرسول (mRNA) الذى يحمل هذه المعلومات من الجينات داخل النواة إلى الرِّيبوسومات (Ribosomes) وهى تمثل المواقع السيتوبلازمية لتخليق البروتين، ونحن أيضاً نفهم أن أهم خصائص الميكانيكيَّة التى تتحول بواسطتها المعلومات المخزنة فى تتابعات النيكليوتيدات فى جزيئات RNA الرسول إلى تتابعات من الأحماض الأمينية فى البروتين الناتج من الجين تسمَّى عمليَّة الترجمة (Translation)، والشفرة الوراثيَّة (The genetic code) التى تحكم هذه العمليَّة تعمل بنجاح فى كل هذه العمليَّات، وتظهر فى النهاية نواتج الجينات من البروتينات (الإنزيمات والبروتينات التركيبيَّة)، والإنزيمات تحكم عدد كبير من تفاعلات الأيض التى تحدُث فى النظم الحيَّة، والبروتينات الأخرى هامة أيضاً فى المُحتوى التركيبى للمكونات الخلوية المُختلفة مثل الأغشية الخلوية والرِّيبوسومات والكروموسومات، وفى الأجزاء التَّالية من هذا الفصل سوف نلقى الضوء على مفتاح عمليتي النسخ والترجمة وعلى خواص الشفرة الوراثيَّة وعلى إطار التحكم الوراثىّ فى الأيض.

مفهوم جين واحد – عديد ببتيد واحدة:

One Gene- One Polypeptide Concept:

كانت إعادة اكتشاف قوانين مندل سنة ١٩٠٠ مصحوبة فى نفس الوقت بدراسة العديد من أمراض الأيض الخلقية الموجُودة عند الولادة فى الإنسان بواسطة عالم الكيمياء الحيويَّة جارود Sir Archibald E، Garrod وأحد هذه الأمراض المرض الوراثىّ الكابتونيوريا Alcaptonuria والذى يسهل تحديده لاسوداد البول عند تعرُّضه للهواء، والمادَّة المسئولة عن هذا اللون الداكن هى الكابتون Alcapton أو حمض الهموجنتسيك Homogentisic وهى مادَّة وسيطة

فى تحلل اثنين من الأحماض الأمينيَّة الأرومانية هما التيروسن والفينايل ألانــين، واعتقد جارود أن وجُود الكابتون أو حمض الهوموجنتسيك فى البول يرجع إلــى إعاقة المسار الحيوى لأيض هذا المركب، أضف إلى ذلك أن جــارود اقتــرح أن مرض الكابتونيوريا يورَّث على أساس جين واحد متنح وذلك بناء على دراســات تحليل نسب العائلة، وقد فهم جارود بوضوح العلاقة بين الجين وتفاعــل الأيــض ومفهوم جارود فى أحسن صورة هو "جين طافر واحد لكــل مجموعــة أيضــية واحدة" – One mutant gene equal one metabolic block وهذا المفهــوم كان هو الرائد آنذاك كما كان أسبق من المفاهيم الأخرى مثل "جين واحــد لكــل إنزيم واحد " والمفهوم الحديث "جين واحد لكل عديد ببتيد واحد".

التركيب الوراثىّ الدَّقيق للجين

Genetic Fine Structure

قديماً كان يعتقد أن الجين هو الوحدة الَّتى يتم عــن طريقهــا التــوارث وأن الاتحادات الجديدة تحدُث بين الجينات عن طريق العبور الكروموسومىّ ولا تحدُث داخل الجين نفسه، لكن الأبحاث الحديثة أثبتت أن الاتحادات الجديدة تحدُث داخــل الجين نفسه.

المفوم الكلاسيكى للجين:

المفهوم الكلاسيكى (التقليدى) للجين هو أنه الوحدة الأساسية الَّتى يــتم عــن طريقها توارث الصِّفات والذى يتميَّــز بــثلاث خصــائص: (١) الوظيفــة، (٢) الاتحادات الجديدة، (٣) الطَّفرة ، وبالتالىّ فانه يُمكن اعتبار الجين وحدة وظيفيــة وأخرى تركيبيَّة ، فمن الناحية الوظيفية فهو يعتبر وحدة المادَّة الوراثيَّة الَّتى تتحكم فى توارث صفة مُعيَّنة من الصِّفات (أو شكل مظهرى معين)، أمَّا مــن الناحيــة التركيبيَّة فهو وحدة التوارث الَّتى لا تتجزأ فى عمليَّة الاتحادات الجديدة (أىّ يبقى ترتيب القواعد وعددها كما هو ولايتجزأ عند عمل اتحادات جديدة)، ولذا فالنظريَّة الكلاسيكية تعرِّف الجين أساساً على أنه وحدة التوارث الَّتى لا تتجزأ، وبطريقــة

أكثر تحديدا الجين هو:

(١) **الوحدة الوظيفية**: أىّ وحدة المادَّة الوراثيَّة الَّتى تتحكم فى توارث "صفة" واحدة، أو شكل مظهرى واحد.

(٢) **الوحدة التركيبيَّة** : وهذه أمكن تعريفها من الناحية الأدائية بطريقتين:

أ- **عن طريق الاتحادات الجديدة**: بأنها وحدة التوارث الَّتى لا تتجزأ فى عمليَّة الاتحادات الجديدة.

ب- **عن طريق الطَفْرة**: بأنها أصغر وحدة من المادَّة الوراثيَّة والقابلة للطفور المستقل.

وكانت النظرة الكلاسيكية تعتبر أن الخصائص الثلاث تشير إلى نفس الوحدة الأساسية للتوارث، ألا وهي الجين، ولكننا نعرف الآن أن هذه الخصائص تشـــير إلى وحدتين مختلفتين تماما من وحدات التوارث.

المفهوم الحالى (الحديث) للجين:

حالياً يتم تحديد الجين وتعريفه على أساس الوظيفة الَّتى يؤديها ومثالا لــذلك فأىّ إنزيم يحدّد تركيبه الكلِّى مقطع معين فى الـــ DNA وبالتاليّ فهذا المقطـــع يُسمَّى الجين وهذه النظريَّة تسمَّى One gene one enzyme، إذاً هذه النظريَّـــة اعتبرت أن الجين هو مقطع واحد معين من الحامض النووىّ DNA، ولكن يؤخذ على هذه النظريَّة أن هناك بعض الإنزيمات يكون المسؤول عن تخليقها مقطعـــين من الحمض النووىّ DNA، ومثالا لذلك أنه عند دراسة إنزيم تخليـــق الحمـــض الأمينى التربتوفان وجد أنه يتكون من سلسلتين بروتينيين مختلفتى التركيب عـــن بعضهما وكل سلسلة من السلسلتين مسؤول عنها مقطع معين من الحمض النووىّ DNA، ولهذا السبب تم تعديل النظريَّة السَّابقة (جين لكل إنزيم One gene one enzyme) إلى النظرية الحديثة(جين واحد لكل عديد ببتيد واحد One gene one

(polypeptide " ومن ثم يتكون الجين الواحد من وحــدات صغيرة (مقــاطع صغيرة فى الـــ DNA) وتسمَّى هذه الوحدات بالسسترون، وبالتالىَ فتعرف وحدة السسترون بأنها أصغر عدد من القواعد النيتروجينية يُمكن أن تؤدّى وظيفة مُعيّنة، وبما أن وحدة الطفور هى أصغر عدد من القواعد النيتروجينية يُمكن أن تحدُث به طَفْرة، إذا يُمكن تعريف الجين على أنه وحــدة النشــاط الفســيولوجى أو وحــدة الاتحادات الجديدة أو الوحدة النهائية للطفور.

ومما سبق فإن الجين هو:

الوحدة الوظيفية: هى وحدة التوارث التى **أولا** تشفِّر لسلسلة واحدة من عديد الببتيدات، **وثانيا** يُمكن تمييزها بواسطة اختبار التجــاذب – التنــافر، أو اختبــار التكامل.

الوحدة التركيبيَّة: هى ما يعادل زوج نيوكليوتيدى واحــد وتتميزبخاصــيتى الاتحادات الجديدة والطَفْرة ، وحيث أنه ليس من المنطقى أن نســمَّى كـل زوج نيوكليوتيدى واحد بجين فقد تحول الإهتمام بالتعريف الأصلى للجين علــى أنــه الوحدة الوظيفة بغض النظر عن خاصيتى الاتحادات الجديدة والطفور، وهذا هــو الحل الأمثل للمشكلة الناشئة من اعتبار أن الخصائص الثلاث تحدد وحدتى توارث مختلفتين تماما.

لقد كان التركيز فى أبحاث مندل على "النسق" (العامل أو الجين كما نســميه الآن) الذى يتحكم فى كيان مظهرى واحد، وعليه نجد أن وحدة التوارث المندليــة ترتبط أكثر بالجين كوحدة وظيفية عنه كوحدة تركيبيَّة أو زوج نيوكليوتيدى واحد.

تركيب الكروماتين: حساسية الجينات النشطة لإنزيمات النيوكليز:

Chromatin Structure: Nuclease Sensitivity of Active Genes

أثبتت مُعظم الدِّراسات أن الـــ DNA النووى فى الكائنات الرَّاقية معبأ فـــى

النيوكليوسوم، وأن ١٤٦ زوج من النيكلّيوتيدات بطول الـــ DNA فــى قلــب النيوكليوسوم تكون محمية من الهضم بواسطة إنزيم النيوكليز، وحيث أن أنزيمات RNA بوليميريز كبيرة الحجم (أكبر من النيوكليوسوم) فقد أدَّى ذلك إلى التساؤل عمَّا إذا كانت المناطق النشطة فى نسخ الـ DNA تكون معبأة بطريقة مماثلــة؟ وهل الـــ DNA الخاص بالجينات يظل معبأ بالنيوكليوسوم أثناء التناسُخ؟

ودراسات الميكروسكوب الإليكترونى والدراسات التى تعتمد علــى الهضــم بواسطة إنزيمات النيوكليز للمواقع النشطة للتناسُخ والكروماتين تعطِى فِكرة عــن الجينات التى تُنسخ والجينات التِى لا تُنسخ، ولقد وجد أن الجينات التى تُنسخ تكون معبأة فى النيوكليوسوم بنفس التكرار والأبعاد التى يظهر بها النيوكليسوم المُحتوى على الـــ DNA الخاص بالجينات التى لا تُنسخ، إلا أن تراكيب النيوكليوسومات المُحتوية على الجينات النشطة غير متماثل مع تراكيب النيوكليوسومات المُحتوية على الجينات الغير نشطة، وهذا يُمكن مشاهدته بواسطة زيادة حساسية الجينـــات النشطة لإنزيمات النيكلّوليز.

عمليَّة النسخ The Transcription Process:

بالرَّغم من أن تعاقب النيوكليوتيدات على الحامض النووىّ DNA هو المحدد لنوعية البروتين المخلق بواسطة الخليَّة إلا أن هذه المعلومات لا تنتقل مــن الـــ DNA مباشرة إلى سيْتوبلازْم الخليَّة، ولكنها تنتقل عن طريــق وســيط، وهــو الحامض النووىّ الرَّيبوزى والذى يعمل كحلقة الوصـــل بــين DNA وتخليــق البروتين، والحامض النووىّ RNA مشابه للحامض النووىّ DNA إلا أن هناك بعض الاختلافات الهامَّة بينهما، فالحامض النووىّ RNA غالباً ما يكــون خــيط مُفرد Single strand، لكن فى بعض الأحيان يحدُث فى المناطق الداخليَّة الـــ RNA أن يكون لها تعاقبات مكملة لتكون قطع صغيرة من الخيط المزدوج.

والاختلاف الثانى أن السكر الموجُود بالحامض النــووىّ RNA هــو ســكر الرَّيبوز Ribose (وليس الديزوكســى رَّيبــوز)، **والثالــث** أن قاعــدة الثيمــين

Thymine غير موجُودة بالـ RNA ويحل محلها قاعـدة اليوراسـيل Uracil، واليوراسيل تشبه الثيمين فكلاهما بيريميدين Pyrimidin، كما أن قاعدة اليوراسيل يُمكنها تكوين رابطتين هيدروجينيتين Two hydrogen bonds مــع الأدنـين Adenine، وبالتالىّ فى جُزئ الحامض النــووىّ RNA نجـد أن اليوراسـيل والأدنين هما الزوج المكمل لبعضه.

تخليق RNA (RNA Synthesis):

عمليَّة النسخ هى إحدى العمليَّات الرئيسية الَّتى تتضمَّنها عمليَّة تعبير الجين ، وكلّ جين يشترك معه تعاقبات نيوكليوتيدية يطلق عليها "عناصر تنظـيم الجـين" Gene regulatory elements والتى تشترك فى عمليَّة تنظيم النسخ، وفى كـلا من الخلايا مميَّزة النواة والغير مميَّزة النواة يقـوم إنـزيم RNA polymerase بتحفيز عمليَّة النسخ.

ويجدر الإشارة إلى أنه عندما ترتبط الخيوط المكملة من الأحماض النووية مع بعضها فان هذين الخيطين يكونان متضادين فى الإتجاه Antiparallel تماما مثل زوج الخيوط المكون للحامض النووىّ DNA فأحدهما فى إتجـاه 5 direction 3 ← والآخر فى الإتجاه 5 direction ← 3، وأيضاً فالخيط الذى يشـفر مـن DNA والخيط المكمل من RNA يكونان فى إتجاهين متضادين Antiparallel.

وقَبْل بدء عمليَّة النسخ ينفك الحلزون المزدوج من الـــ DNA فـى موقـع قصير تال للجين، ويتم نسخ خيط واحد فقط من خيطى الـ DNA، وفى عمليَّـة النسخ يتم تخليق RNA فى إتجاه 3←5 direction، أمَّا خيط DNA الذى يـتم نسخه فيكون فى إتجاه 5←3 direction ويطلق عليه الخيط القالب Template strand أو الخيط المنسوخ، أمَّا خيط DNA المكمل للخيط المنسوخ فيطلق عليه الخيط الغير قالب Non-template strand أو الخيط الغير منسوخ.

بدء عمليَّة النسخ عند المشجعات:

Initiation of Transcription at Promotors:

وفى هذا المضمار سوف نناقش بدء عمليَّة النسخ فى بكتريا الـــ E. coli كمثال للخلايا الغير مميَّزة النواة، والجين فى الخلايا غير مميَّزة النواة يُمكــن أن ينقسم (فيما يتعلق بعمليَّة نسخه) إلى أربع تعاقبات نيوكليوتيدية:

١- المشجع (Promoter): وهو تعاقــب نيوكليوتيــدي فــى اتجــاه التيــار Upstream لبداية التعاقب الشافر من RNA وهو الموقع الذى يبــدأ فيه إنزيم RNA polymerase التفاعل لبدء عمليَّة النسخ.

٢- تعاقب RNA الشافر (The RNA-coding sequence): وهو تعاقــب الـ DNA الذى ينسخ بفعل إنزيم RNA polymerase إلــى الـــ RNA المنسوخ.

٣- تعاقب الإنتهاء (A terminator Sequence): ويُمكن أن يطلــق عليــه بطريقة أبسط Terminator وهو عبارة عــن تعاقــب ضــد التيــار Downstream لتعاقب RNA الشافر.

٤- كودون التوقف (Stop codon)، وهو متخصص لإيقاف عمليَّة النسخ.

ولكى تبدأ عمليَّة النسخ لابد أن ترتبط صورة من الـ RNA polymerase يطلــق عليهــا Holoenzyme (أو الإنــزيم المكتمــل Complete enzyme) بالمشجع Promoter، وهذا الإنــزيم المكتمــل يتكــون مــن صــورة RNA polymerase الرئيسية مرتبطة بعديد ببتيد آخر يطلق عليه عامل سيجما Sigma factor (σ)، والصورة الرئيسية لها أربعة عديدات ببتيد، أمَّا عامل سيجما فهــو ضرورى للتعرف على تعاقب المشجع .

والمشجعات Promoters تختلف إختلافا طفيفا فى الترتيب الفعلى للقواعــد

النيوكليوتيدية، وبالتالىّ يؤدّى ذلك إلى اختلاف فى كفائة ارتبـاط إنـزيم RNA polymerase، وهذا الأمر يوضح لنا جُزئيا الإجابة على السؤال القائـل: لمـاذا تختلف مستويات تعبير الجين من جين لآخر؟

والتعبير الجينى فى بكتريا E coli يتم التحكم فيه وتنظيمه عن طريق عـدد مختلف من عوامل سيجما، وكلّ نوع من عوامل سيجما يرتبط بلب Core الـ RNA polymerase ويسمح للإنزيم المكتمل Holoenzyme بـالتعرف علـى الأنواع المُختلفة من المشجعات.

وتحت ظروف الضغوط Stresses المُختلفة (احتياج الخلية أو النسيج لهـذا البروتين) يزداد فى الكميَّة عامل مختلف من سيجما يطلـق عليـه Sigma-32 (σ_{32}) وهذا يسبب توجيه بعض جزيئات إنزيم RNA polymerase للإرتبـاط بمشجعات Promoters جينات تشفر لبروتينات مطلوبة لمقاومة هـذا الضـغط، (لاحظ أن هذه المشجعات لها تعاقبات متخصصة للتعرف، على عامل Sigma-32 (σ_{32})، وأن بعض عوامل سيجما الأخرى تتحكم فى أنواع جينات أخرى تحـت ظروف مُختلفة).

وعندما يتم التعبير عن "جين يشفر لتخليق بروتين" Protein-coding gene فانه تتم عمليَّة نسخ للمعلومات الموجُودة على هذا الجين (DNA) لتنتقل إلى الـ RNA، وهذه العمليَّة مشابهة لعمليَّة تكـرار حـامض DNA النـووى DNA Replication من حيث أن خيط الـ RNA الـذى ينسـخ يأخـذ التعاقـب النيوكليوتيدى المكمل لخيط الـ DNA الذي يتم نسخه، ولان الكروموسوم يُوجد فى خيط مزدوج من جزيئات DNA والتى تحتوى على آلاف من الجينات فربما أن الخيط المعنى يعمل مرَّة كخيط يشفر Transcribed strand لبعض الجينـات وكخيط لا يشفر Nontranscribed strand لبعض الجينات الأخرى. أمَّا جُزئ الـ RNA والذى يحمل المعلومات الوراثيَّة الخاصة على DNA ويذهب بها إلى السيتوبلازم لتخليق البـروتين فيُسـمَّى RNA الرسـول Messenger RNA (mRNA).

RNA الرسول: Messenger RNA (mRNA)

يحتوى mRNA على تعاقب قواعد تشفّر إلى بروتينات، وكما ذكرنا من قبل يبدأ إنزيم RNA polymerase عمليّــة النســخ بتمييــز تعاقــب نيوكليوتيــدى متخصص بعد الجين مباشرة (المشجعات)، وتخليق الــ RNA لايحتــاج إلــى Primer مثلما هو حادث فى عمليّة تخليق DNA، وأول نيوكليوتيدة عند النهايــة ٥ 5'end فى سلسلة mRNA الجديــدة تحــتفظ بالثلاثــة مجــاميع فوســفات Triphosphate groups الخاصة بها، لكن كلّما حدثت إضافة لنيوكليوتيدة جديدة عند النهاية ٣ 3'end فى جُزئ RNA النامى تنفصل من النيوكليوتيدة الســابقة مجموعتان فوسفات تاركة مجموعة فوسفات واحدة لتصبح جزء من الــ Sugar phsophate backbone مثلما يحدُث فى حالة الــ DNA، أمَّا آخر نيوكليوتيدة تضاف الى جُزئ RNA يكون نهايتها 3'hydroxy group.

ونحن نعبر عن تعاقب القواعد فى الجين أو تعاقب القواعــد فــى mRNA المنسوخ من هذا الجين بتعبيران Upstream and downstream مــن نقطــة مُعيَّنة، وUpstream تعنى الإتجاه إلى النهاية ٥ 5'end من تعاقب mRNA أو نهاية ٣end '3 من خيط DNA الشافر Transcribed DNA strand، أمَّا الــ Downstream فتعنى الإتجاه إلى النهاية ٣ 3'end فى الــ mRNA أو نهاية ٥ 5' end فى خيط DNA الشافر كما هو موضح فيما يلى:

Downstream Upstream

3' --- A-T-C-G-A --- 5'

(Transcribed DNA)

⟶

Direction of transcription

Triphosphate 5' --- U-A-G-C-U --- 3' OH (RNA) (mRNA)

وعمليَّة نسخ الجين تبدأ كما ذكرنا مــن قَبْــل عنــدما يقــوم إنــزيم RNA

polymerase (بمساعدة بروتينات أخرى) بالتعرف على تعاقـب قواعـد الــــ Promoter المتخصص Upstream من تعاقب منطقة شــفر البـــروتين، مــع ملاحظة أن الجينات المُختلفة لها تعاقبات قواعد Promoters مُختلفــة اختلافــاً طفيفاً أيضاً، ولذا فان الخليَّة يُمكن أن تحدد وتدير ما هى الجينات الّتى سوف تشفر فى أىّ وقت وبالتحديد (أىّ يُمكن أن تدير مجموعة من الجينات الّتى تشفر فـــى وقت واحد)، والـــ Promoters فى البكتريا تقع ملاصقة للنقطة الّتى سوف يبدأ من عندها عمليَّة النسخ ، وبالطبع متى تعرَّف إنزيم RNA polymerase علـــى الـــ Promoter الصَّحيح ينفك خيطى الـــ Promoter عن بعضهما فى الحلزون المزدوج، وتبدأ عمليَّة النسخ فقط فى الخيط القالب مـــن جُـــزئ DNA، وانهـــاء عمليَّة النسخ Termination مثل بدايته Initiation فكلاهما يتم التحكم فيهما عن طريق تعاقب قواعد متخصص وهذه القواعد فى نهاية الجين تعمل كإشارة إيقاف Stop signal لإنزيم RNA polymerase.

إنزيمات النسخ فى الخلايا مميَّزة النواة:

Eukaryotic RNA polymerases:

فى الكائنات مميَّزة النواة يُوجد ثلاثة أنواع من إنزيمات النسخ والّتـــى تقـــوم بنسخ الجين:

١- RNA Polymerase I: ويُوجـــد علـــى وجـــه التحديـــد فـــى النويـــة Nucleolus، ويحفز تخليق ثلاثة أنواع من RNAs الموجُودة فى الرَّيبوسومات وهـــى جزيئـــات 28S, 18S, 58S Ribosomal RNA (rRNA) molecules.

٢- RNA polymerase II: يُوجد فقط فى جبلة النـــواة Nucleoplasm وهـــو يحفـــز تخليـــق RNA الرســـول Messenger RNA (mRNA) وكمية ضـــئيلة مـــن Nuclear RNAs (snRNAs) (لاحظ أن snRNAs يدخل فى عمليَّات معالجة جزيئـــات الـــ

. (RNA processing) RNA

٣- RNA Polymerase III: يُوجد أيضاً فى جبلة النواة Nucleoplasm ويقوم بتخليق أ- (The transfere RNA (tRNA والذى يقــوم بإحضار الأحماض الأمينيَّة إلى الرِّيبوســومات، ب- 5S rRNA وهو عبارة عن جُزئ صغير من rRNA يُوجد فى كلّ ريبوسوم، ج- The snRNAs وهى الكميَّة الّتى لم يحفز إنتاجهـا RNA polymerase II،

نسخ الجينات الشافرة إلى بروتينات بواسطة RNA polymerase II:

Transcription of Protein-coding Genes by RNA PolymeraseII

فى الخلايا مميَّزة النواة يقوم إنزيم RNA polymerase II بتحفيز عمليَّـــة نسخ الجينات الشافرة إلى بروتينات، وناتج عمليَّة النسخ هذه هو جُزئ مـــا قَبْـل حامض RNA الرسول (Precursor-mRNA (pre-mRNA وهـــو الجُـــزئ الذى يجب تعديله بالإضافة أو الحذف ليتحول إلى الجُـــزئ الـــوظيفى الناضـــج، وخلاصة القول أن الجينات الشافرة لبروتينات يتم نسخها عن طريق فعل نشـــاط إنزيم RNA polymerase II.

والمشجع Promoter لهذه الجينات يتكون من تجمعات مُختلفة من العناصـــر المشجع، وعمليَّة النسخ تكون فى أدنى مستوياتها عندما ترتبط عوامـــل النســـخ الأساسية بعناصر المشجع، ثم يتم بعد ذلك التحكم فى مُعدَّلات النســـخ بواســـطة إرتباط عناصر نسخ أخرى بالمحسنات Enhancers والمخفضـــات Silencers، وعمليَّة النسخ القصوى تحدُث فقط عنـــدما تـــرتبط المنشـــطات Activators بالمحسنات.

mRNAs في الخلايا مميَّزة النواة:

إن جُزئ الــ mRNA له ثلاثة أجزاء رئيسية، فعند النهاية The 5‘ endo يُوجد تعاقب المرشد Leader أو الذى يطلق عليه Untransulated region 5 (5‘UTR) وهو يختلف فى الطول بين الــ RNAs لجينات مُختلفــة، ويعقــب تعاقب المرشد 5 ‘ تعاقب الشافر Coding sequence وهو الشفرة الفعليــة للـــ mRNA، وهو التعاقب الذى سوف يحدِّد تعاقب الأحماض الأمينيَّة فى البـــروتين المتكون أثناء عمليَّة الترجمة، والتعاقب الشافر يختلف فى الطول تبعا لطول سلسلة الأحماض الأمينيَّة الشافرة من جين معين، ويعقب التعاقـــب الشـــافر للأحمـــاض الأمينيَّة تعاقب يطلق عليه Trailer sequence أو يطلق عليه أيضاً (3‘ UTR)، وهو يختلف فى الطول أيضاً من mRNA إلى mRNA آخر.

وإنتاج mRNA يختلف فى كل من الخلايا مميَّزة النواة والخلايا غير مميَّزة النواة، ففى الخلايا مميَّزة النواة يقوم RNA المنسوخ بوظيفة مباشـــرة كجُـــزئ mRNA، أمَّا فى الخليَّة غير مميَّزة النواة فأزواج القواعد فى الجين يكون مشترك مع نفس خط قواعد mRNA المترجم، ولأن هذه الخلايا ليس لها نواة لذا فأثناء عمليَّة نسخ الــ mRNA تحدُث فى نفس الوقت عمليَّـــة ترجمـــة Translation للجزء الذى تم نسخه قَبْل انتهاء عمليَّة النسخ بالكامل، ويطلق على هـــذه العمليَّـــة "تزاوج عمليتى النسخ والترجمة" Coupled transcription and translation،

أمَّا في الخلايا مميَّزة النواة فحامض الــ RNA المنسوخ والذى يطلق عليـــه جُزئ ما قَبْل mRNA (Pre-mRNA) يجب أن يتم تعديله أو لا فى النواة على عدَّة خطوات تعـــرف بالــــ RNA Processing أىّ تعـــديل الــــ mRNA الناشىء لإنتاج الــ mRNA الناضج Mature mRNA، وعمليَّة النســـخ هـــى عبارة عن تخليق خيط مُفرد من حامض RNA الرسول mRNA ولـــه تعاقـــب نيوكليوتيدى مكمل للتعاقب النيوكليوتيدى لخيط DNA المنسوخ (لاحظ أن أحـــد خيطى DNA هو الذى يتم نسخه فقط).

والجُزئ المتكوِّن أولا فى عمليَّة النسخ هو ما يُعرف بجُزئ مـــا قَبْـل الـــ mRNA والذى يطلق عليه Precursor mRNA أو (pre-mRNA)، ومُعظـم الـــ Pre-mRNA فى الخلايا مميَّزة النواة تحتوي على تبـــادلات مـــن مواقـــع Introns لا تُشفِّر إلى أحماض أمينية ومواقع مشفرة Exons، هذا الجُزئ تحدُث له تعديلات بسيطة فى حالة الخلايا غير مميَّزة النواة، أمَّا فى الخلايا مميَّزة النواة فيحدُث له تعديل بإضافة الـــ Cap عند النهاية ٥ (The 5 end) وإضـــافة الـــ Poly A tail عند النهاية ٣ (The 3 end)، كما يتم إزالة المواقع الغير مشـــفرة مع الإبقاء على المواقع المشفرة، وبذلك يتحول الـــ Pre-mRNA إلـــى جُـــزئ حامض الـــ RNA الرسول الوظيفى الناضج Mature functional mRNA.

وفى هذه الحالة وقَبْل ابتداء عمليَّة الترجمة فإنه يتعين على الـــ mRNA أن يهاجر (بعد إكتمال تَكْوينه) من النواة إلى السيْتوبلازْم حيث وجُود الرَّيبوســـومات فى السيْتوبلازْم، وبالتالىّ يُمكن القول أن عمليَّة النسخ فى الخلايا مميَّزة النواة تتم كاملة كما يتم تصنيع الـــ mRNA الناضج قَبْل ابتداء عمليَّة الترجمة.

وهناك اختلاف أساسى آخر بين الخلايا مميَّزة النواة والخلايا غيـــر مميَّـــزة النواة وهو أن الـــ mRNA فى الخلايا غير مميَّـــزة النـــواة غالبـــاً مـــا يكـــون Polycistronic أىّ أنه يحتوى على معلومات أحماض أمينية شافرة لأكثر من جين واحد، بينما mRNA للخلايا مميَّزة النواة غالباً ما يكون Monocistronic أىّ أنه يحتوى على معلومات أحماض أمينية شافرة لجين واحد فقط.

تنظيم وضبط التعبير الجينى

Regulation of Gene Expression

المُحتوى الوراثىّ للفرد وكيفيَّة تحكمه فى تركيب الأجسام المضادة:

هناك عدد كبير جداً يقدر بالملايين من الأجسام الغريبة (انتيجينات) الَّتى يُمكن أن تغزو الجسم وتصل إلى مجرى الدمّ، وبالتالىّ لابد أن يكون هناك آلية يختزن بها الكائن الحى المعلومات الوراثيَّة الكافية لتكوين سلاسل (تتابعات) من الأحماض الأمينيَّة المطلوب تواجدها فى هذا العدد الهائل من الأجسام المضادة اللازمة لمواجهة هذا العدد الكبير من الأجسام المناعيَّة (لاحظ أنه لكلّ أنتيجين جسم مضاد متخصص له بدقّة)، وبديهى أن الجسم الغريب الذى يغزو الجسم لا يعرفه الكائن من قبْل، وبالتالىّ فكيف يختزن جسم مضاد لعدو لا يعرفه؟.

بالإضافة إلى أنه كيف يُمكن للكائن الحى أن يختزن المعلومات الوراثيَّة الكافية لتتابعات الأحماض الأمينيَّة اللازم تواجدها فى عدد يقدر بملايين الأنواع من الأجسام المضادة، فعدد الأجسام المضادة الَّتى يُمكن أن ينتجها الإنسان أو الحيوان عموما بالرَّغم من أنه غير معروف حتى الآن إلا أنه يقدر بالملايين، وبالتالىّ فهناك تناقض بين المُحتوى الوراثىّ للفرد وعدد الأجسام المضادة المطلوب انتاجها، فالمُحتوى الوراثىّ للفرد لا يُمكن أن يفى بهذا الكم الهائل من الأجسام المضادة، وللعلم فإن عدداً كبيراً من الجينات الموجودة فى النواة هى جينات تشفر لعدد كبير من جزيئات الـ RNA والإنزيمات والهُرمُونات والبروتينات التركيبيَّة، كما أن الكثير من الجينات تحتوى على أنترونات Entrons (مناطق طويلة غير مشفرة)، وإذا فكيف يُمكن أن تتواجد المعلومات الوراثيَّة اللازمة لهذا الكم الهائل من الأجسام المضادة المتنوعة؟ ولتفسير الأساس الوراثىّ لتباين الأجسام المضادة فقد اقترح عُلماء الوراثة ثلاث إفتراضات هى:

١- **فرض النسيج التوالدى**: وفى هذا الفرض يقترح العُلماء أن هنـــاك جين توالدى مستقل لكل جسم مضاد، وهـــذا الفـــرض يتفـــق مـــع المعلومات الوراثيَّة بالنسبَة لبناء البروتين لكنه يتناقض مع حقيقـــة عدم وجُود كمية كافية من المصانع (الجينات) لإنتاج هـــذا العـــدد الهائل من الأجسام المضادة.

٢- **فرض الطَفْرة الجسميَّة**: ويقترح العُلماء فى هذا الفرض أن هنـــاك جين واحد أو عدَّة جينات فى النسيج التوالدى تشفر لكلّ قسم رئيسى من أقسام الأجسام المضادة ثم تحدُث فى الخلايا الجسميَّة المنتجـــة للأجسام المضادة طَفَرات بتكرار عالى جداً ممّا ينتج عنـــه تنـــوع الأجسام المضادة فى كلّ قسم رئيسى من أقسام الأجسام المضـــادة، ويؤخذ على هذا الفرض أنه لم يثبت حتى الآن أن هنـــاك تكـــرار عالى جداً من الطَفَرات يحدُث فى جينات أنواع أو طرز مُعيَّنة من الخلايا الجسميَّة، بالإضافة إلى أنه لم يثبت أو يعـــرف حتـــى الآن كيفيَّة تنظيم حدوث مثل هذه الطَفَرات.

٣- **فرض الجينات الصَّغيرة**: ويقترح فى هذا الفرض أن هناك اتحادات جديدة تحدُث فى جينات الخلايا الجسميَّة وليست الخلايـــا الجنســـيَّة ينشأ عنها إنتاج هذا الكم الهائل من الأجسام المضـــادة، وبكلمـــات أخرى فإن إعادة ترتيب العديد من المقاطع الصَّغيرة فى عدد محدود من جينات الخلايا الجسميَّة يؤدِّى إلى وجُود تباديل وتوافيق كثيـــرة ومتنوعة والتى عندما تشفر تكوِّن هذا الكم الهائـــل مـــن الأجســـام المضادة المُختلفة، ونكرر أنه يجدر الإشارة هنا أن هذه الاتحـــادات تحدُث فى المقاطع الصَّغيرة لعدد محدود من الجينات داخل الخلايا الجسميَّة وليست فى خلايا الجاميطات وبالتالىّ فهى تختلـــف عـــن حالات العبور الكروموسومىّ الذى يحدُث عند تكوين الجاميطات.

والجسم المضاد عبارة عن أربع وحدات Tetramere حيث يتكون من أربع

سلاسل من عديدات الببتيد (هذه الأربع سلاسل عبارة عـن سلسـلتين خفيفتـين متماثلين طولها ٢٢٠ حمض أمينى وسلسلتين ثقيلتين متماثلتين طولها من ٤٤٠-٤٥٠ حمض أمينى) وترتبط هذه السلاسل مع بعضها بروابط ثنائيَّـة الكبريـت، ولكلّ سلسلة من السلاسل الأربعة "منطقة ثابتة" و"منطقة متغايرة".

والمنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة فى الجسم المضاد هى الّتى تحدد القسم الـذى ينتمى إليه أىّ جسم مضاد وبالتالىّ وظيفيته، وهناك خمسة أقسام مـن الأجسـام المضادة هى IgG, IgM, IgA, IgE, & IgD والفارق بين هذه الأقسام الخمسة هو تركيب المنطقة الثابتـة للسلسـلة الثقيلـة (أىّ تركيـب الموقـع الـوظيفى المستجيب).

أما المنطقة الطرفية المتغايرة فيبلغ طولها حوالى ١١٠ حمض أمينى يحـدُث فيها تغيُّر تَتابُع الأحماض الأمينيَّة وكنتيجة لترتيب تَتابُع الأحماض الأمينيَّة فى الـ ١١٠ حمض أمينى هذه يحدُث تخصص الجسم المضاد للانتيجينات المُختلفة، كما يُوجد منطقة كربوكسيلية فى جلوبيولين مناعى معين Ig بصـرف النظـر عـن تخصص هذا الجسم المضاد فى الارتباط بالأجسام المناعيَّة.

طَفَرات الحامض النوويّ DNA

DNA Mutations

يعتمد التَّوارث على **الجينات** الَّتى تنتقل بدقَّة من الآباء إلى النسل فى عمليَّة التكاثر، ففى الكائنات الرَّاقية توجد الجينات فى كروموسوماتها الَّتى تتكرَّر وتنتقل إلى النسل عبر الجاميطات خلال عمليَّة التكاثر الجنسىّ وتتكوَّن هذه الجينات من الـ DNA ومُحتواها الشفرى عبارة عن تتابُعات من أزواج القواعد الَّتى تتكرَّر بدقَّة خلال عمليَّة التناسُخ شبه المُحافظ، وإنزيمات بلمرة الـ DNA تلك الَّتى تساعد فى عمليَّة تكرار أزواج القواعد تشتمل على نشاط إكسونيوكلييزى لهذه الـ DNA من طرَفه فى الإتجاه ٥-٣ ممَّا يُمكنها من مُراجعة جزيئات الـ DNA الناتجة وتصحيح الأخطاء الحَادثة خلال تفاعُل البلمرة الأوَّل، أىّ أن هنالك ميكانيكيات قد نشأت لتسْهيل النقل الصَّحيح للمعلومات الوراثيَّة من جيل إلى آخر ومع ذلك تحدُث بعض الأخطاء أو التغيُّرات فى المادَّة الوراثية، وهذه الأخطاء المُفاجئَة والمُتوارثَة فى مادَّة الوراثة تُسمَّى بالطَفرات.

من المسلَّم به أن الجينات لها الدور الأساسىّ فى عمليَّة تَكْوين البروتين، وفى حالة تغيُّر فى زوج واحد من القواعد النيتروجينية فقد يؤدِّى هذا التغيُّر إلى نفس النمط البروتينى المعتاد، وفى هذه الحالة قد لا تظهر أعراض لهذه الطفرة، وأن ٧٠-٧٥% من الحالات تظهر فيها نتائج الجين الطَافر على هيئة خلل فى تَكوين البروتين وقد يكون هذا الخلل من الكبر بمكان لدرجة أنه يُوقف تَكْوين البروتين أو يُوقف نشاطاته (نشاط أنزيمى مثلاً).

وأخيراً قد يعود التغْيير فى الجينات إلى تغيير فى أكثر من واحد من القواعد النيتروجينية، وهذا قد يؤدِّى إلى ضياع أو زيادة فى جُزئ من سلسلة الحامض النووىّ، وعلى ذلك فإن الخلل فى بعض العمليَّات الحيويَّة فى جسم الإنسان قد يكون بسبب انخفاض تركيز أحد الإنزيمات، أو ربَّما يكون بالتركيز المناسب لكن الخواص المُتعلِّقة بنشاطه فى حالة زيادة أو نقصان عن الحالة العادية، ومن النادر

أن يكون للجين الطَّافر تأثيراً لزيادة النشاط الإنزيمىّ المكوِّن له.

وهناك بعض الجينات الَّتي تتحكم فى وظيفةٍ جينات أخرى، ويُمكن التعــرف عليها مثلاً فى الحالة النادرة التى يظهر فيه الشخص بتركيب دم من فصيلة صفر (O) مع أن دراسة عائلته تجزم أنه لابدَّ أن يكون دمُه من مجموعــة ب أو أ (B or A)، والحالة الأولى الَّتى وُجدت فيها هذه الظاهرة كانت فى مدينة بومبى بالهند ولذلك فإن هذه الظواهر تعرف الآن **بظاهرة بومبى**، ويُعتقد أن ذلك يحدُث نتيجة وجُود جينات نادرة فى الصورة المتشابهة اللاقحة النقيَّة والَّتى تكون لهــا القــدرة على إيقاف عمل مجموعة الجينات المسئولة عن تكْوين فصائل AB فى الدمّ.

ومُصْطلح طَفْرة يُشير إلى كلٍّ من التغيُّرات الحادثة فى مادَّة الوراثة والعمليَّة الَّتى يحدُث عن طريقها هذا التغيُّر، والكائن الذى يُبْدى شكلاً مظهريًّا جديداً نتيجة لوجُود الطَفْرة يُسمَّى بالطَّافر، وتُستَخدم كلمة طَفْرة بمعناهــا التــاريخىّ الواســع للإشارة إلى تغيُّر فجائىّ مُستمرّ فى التركيب الوراثىّ للكائن شريطة ألاّ يكون هذا التغيُّر ناتجاً على الاتحادات الجديدة للتبايُن الوراثىّ الموجُود سَــلَفا، مثــل هــذه التغيُّرات الوراثيَّة قد تكون فى العدد الكروموسومىّ (التضاعف المنــتظم والغيــر منتظم) أو فى التركيب الكروموسومىّ، أو الشذوذات الكروموسوميَّة (وقد ســبق الحديث عنها بالتفصيل) أو فى جينات بعَيْنها.

وكثيراً ما يُستَعمل **مُصطلح طَفْرة** فى الوقت الحاضر للدَّلالة على التغيُّــرات الجينيَّة وهى المصدر الأساسى لجميع الإختلافات الوراثيَّة مع استبعاد التغيُّــرات الكروموسوميَّة العدديَّة والتركيبيَّة، أىّ أنه إذا توفَّرت المادَّة الخام اللاّزمة لحدوث التطوُّر فالاتحادات الجديدة تقوم بإعادة ترتيب التبايُن الوراثىّ فى تباديل وتوافيق جديدة والإنتخاب الطبيعىّ أو الصناعى يحافظ على التراكيب الأكثر تكيُّفــاً مــع الظُروف البيئيَّة الموجُودة أو المرغوبة.

ولولا الطَفْرة لَوُجدَت كلّ الجينات فى صورة واحدة والطَفْرة على ذلك ظاهرة هامة، فمن الضرورىّ وجُود قَدْر من الطُفور يؤدِّى إلى التبايُن الوراثىّ ويســمح

للكائنات بالتَّكَيُّف مع البيئات الجديدة، وفى نفس الوقت قد يــؤدّى ازديــاد مُعــدَّل الطُفور إلى عدم أن تظام انتقال المعلومات الوراثيَّة بدقَّة من جيل إلـــى آخــر، وعلى ذلك يُمكن أن نسأل ما هو المُستوى الملائم للطفور؟

و من أهم أنواع الطفرات "الطَفْرة الموضعية " Point mutation والطَفْــرة الموضعية ليس لها أىّ تأثير على الشكل المظهرىّ للكائن الحــى إلا إذا حــدثت داخل الجين أو فى التعاقبات النيوكليوتيدية المنظمة لعمل الجين، وبالتالىّ فالطَفْرة الموضعية الّتى يهتم بها عُلماء الوراثة هى فى الحقيقة طَفَرات جينية تؤثر علــى وظيفة الجين.

وفى هذا الباب سوف نتعرف لبعض الآليات الَّتى تسبب الطَفْرة الموضــعية وبعض نظم أو أجهزة الإصلاح الَّتى يُمكنها إصلاح التدهور الجينــىّ Genetic damage، وبعض الطرق الَّتى تستخدم لانتخاب الطَفَرات الجينيَّة، كما يجــب أن نعرف أيضاً أن الطَفَرات هى المصدر الرئيسى للتبــاين (الإخــتلاف) الــوراثىّ، وبالتالىّ فهى عنصر هام فى عمليَّة التطوُّر (أو عمليَّــة التواصــلية فــى الحيــاة .(Evolutionary process

التأقلم فى مقابل الطَفْرة: Adaptation Versus Mutation

فى بداية القرن العشرين كان عُلماء الوراثة يعتقدون أن الاختلافات الوراثيَّــة راجعة إلى عمليَّة **التأقلم** أكثر من الطَفَرات أو بمعنى آخر البيئة هى الَّتى تستحدُث الاختلافات الوراثيَّة، وبعض من المشاهدات قد دعمت هذا الخلاف، ومثالا لــذلك النوع البرّى من بكتريا E. coli حساس للبكتريوفاج T1 السام، ولكن عند عمل مزرعة من E. coli وفى وجُود زيادة من البكتريوفاج T1 السام فنجد أن مُعظم البكتريا تموت ولكن عدداً قليلاً منها يعيش وينتج نسخا (نسلا) منه مقاوم للعدوى بالبكتريوفاج T1 السام، وصفة المقاومة هذه يتم توارثها، وهذا يدعم نظرية التأقلم بمعنى أن السلالة المقاومة نشأت من وجُود البكتريوفاج T1 الســام فــى البيئــة الموجُودة بها البكتريا.

وعلى الجانب الآخر يقول العُلماء المؤيدين **لنظرية الطَفْرة** أن الطَفْرة تحـدُث بطريقة عشوائية، ففى الأعداد الكبيرة من البكتريا تقوم بعض الخلايا بعمل طَفْرة وتصبح مقاومة للـ T1، (دون أن تعلم انها معرضة أو يمكن أن تتعرض إلى هذا البكتريوفاج) وفى هذا المثال تصبح البكتريا مقاومة بدون التعـرُّض للــ T1، وبالتالىّ فعند إضافة الـ T1 يتم انتخاب البكتريا المقاومة له، وبناء على ذلك فقد دوَّن العالمان لوريا وديابريخ عام ١٩٤٣ أن نظرية الطَفْـرة هــى الصَّـحيحة، والإختبار الذى قام به هـذان العالمـان يعـرف بإختبـار التمـوج أو التقلـب Fluctuation test والذى سوف نوضحه فيما يلى:

١- اعتبر أننا قمنا بعمل مزرعة من الــ Wild-type E. coli مبتـدئين بخليَّة واحدة، وقمنا بإضافة الـ Fag T1 فى الجيل الرابع أىّ عنـد وصول العدد إلى ١٦ خليَّة.

٢- ولو أن التأقلم هو المؤثر لحدث تحول البكتريا إلى مقاومـة فـى الجيـل الرابع، وأهم من ذلك أن عدد البكتريا المقاومة سوف يكون متسـاوى فى المزارع المتطابقة.

٣- لو حدث أن فى أحد المزارع كان عدد البكتريا المقاومـة للـــ Fag T1 اثنين فى الجيل الرابع، وكان فى مزرعة مطابقة لها ثمانية فهذا يعنـى أن التحول كان ناتج من طَفْرة حدثت لخليَّة واحدة فى الجيـل الثالـث للمزرعة أومن طَفْرة حدثت عشوائية لخليَّة واحدة فـى الجيـل الأوَّل للمزرعة (لاحظ أن هذه الخليَّة تنتج ثمانية خلايا فى الأربعة أجيـال)، وهذا هو أساس إختبار (التموج أو التقلب) .

٤- والنقطة الهامَّة هنا تعنى أنه لو كانت نظرية الطَفْرة هى الصَّحيحةإذا لتغيُّر عدد الخلايا المقاومة للـ Phage T1 فى الجيل الرابـع لان الطَفْـرة تحدُث عشوائيا وغير محتاجة لوجُود الـ Phage T1، أمَّا لو كانـت نظرية **التأقلم** هى الصَّحيحة فسوف يكون عدد **الخلايا المقاوم متساوى**

فى كلّ المزارع المتطابقة لان التغيُّر حدث فى الجيل الرابع فقط.

هذا وقد قام العالمان بعمل عديد من المزارع المتطابقة ووجـدوا إختلافـات كثيرة وواسعة جداً بين أعداد البكتريا المقاومة ممّا يؤكد صحة نظرية الطَفْرة.

تعريف الطَفَرات: Mutations Definition

الطَفْرة هى العمليَّة الَّتى يتغيُّر من خلالها زوج من القواعد فى جُزئ الحامض النووىّ DNA، وبالتالىّ فالطَفْرة تعنى التغيُّر فى أزواج قواعد الحامض النـوويّ DNA، أو التغيُّر فى الكروموسوم نفسه.

والخليَّة إذا حدثت بها طَفْرة يطلق عليها خليَّة طـافرة Mutant cell، ولـو حدثت هذه الطَفْرة فى خليَّة جسمية لا تعطى إلا خلايا جسمية فقط (فى كائن عديد الخلايا)، وبالتالىّ فصفات الطَفْرة سوف تؤثر على الفرد فقط فى الموقـع الـذى حدثت به الطَفْرة ولا تنتقل هذه الطَفْرة إلى الأجيال المتتالية لهذا الفرد، ومثل هذا النوع من الطَفَرات يطلق عليه الطَفْرة الجسـميَّة Somatic mutation، بينمـا الطَفرة فى الخلايا التناسُليَّة للأفراد التى تتناسل يطلـق عليهـا طَفَـرات الخـط التناسلى Germ-line mutation والتى يُمكن أن تنتقل بواسطة الخلايا التناسُليَّة إلى الجيل الثانى منتجة فرد يحمل هذه الطَفرة فى كـلاً مـن خلايـاه التناسُـليَّة والجسميَّة.

أنواع الطَفَرات الموضعية (طَفَرات الاحلال):

Point mutations or base-substitution mutations:

الطَفَرات يُمكن أن تحدُث تلقائيا (أو ذاتيا) Spontaneously، كمـا يُمكـن إستحداثها معمليا باستخدام المطفر (أو مولد الطَفرة أو مولد التحول) Mutagen، ويعرف المطفر بانه عبارة عن أىّ مادَّة طبيعيَّة أو كيميائية تسبب زيادة معنويـة فى تكرار الطَفَرات بدرجة أعلى من مُعدّلات الطَفَرات التلقائيَّة، والطَفَرات التـى

تستحدث باستخدام المطفر يطلق عليها الطفرات المستحدثة Induced mutations، أمّا الطفرات التى تحدث بصفة طبيعيّة فيطلق عليها الطفرات التلقائيّة.

وفيما يلى عدد من المصطلحات التى تستخدم لتعريف الأنواع المختلفة من الطفرات الموضعية (أو ما يطلق عليها طفرات الإحلال أو الإبدال)

أ- الطفرة الانتقالية (A Transition Mutation): وهى الطفرة التى تحدث كتحول فى زوج القواعد بيورين- بيرميدين إلى زوج آخر من بيورين بيرميدين، ولذلك فهناك أربعة أنواع من الطفرات الانتقالية وهى: تحول الـ AT إلى GC أو تحول الـ GC إلى AT أو تحول الـ TA إلى CG أو تحول الـ CG إلى TA.

ب- طفرة الإنقلاب (A Transversion Mutation): عبارة عن مصطلح عام للطفرة التى تحدث كتحول فى زوج القواعد بيورين- بيرميدين - إلى زوج آخر من بيرميدين – بيورين، ولذلك فهناك أربعة أنواع من طفرات الإنقلاب وهى: تحول الـ AT إلى TA، وتحول GC إلى CG، وتحول AT إلى CG ، وتحول CG إلى TA.

أمّا لو حدثت الطفرات فى الجينات الشافرة إلى بروتينات فهى تعرف تبعا لأثرها على تعاقب الأحماض الأمينيّة فى البروتين الناتج كما هو موضح بالتالىّ:

ج- A Missense mutation وهذه طفرة جينية يتغيّر فيها زوج واحد من القواعد فى الحامض النووىّ DNA مسببا تغيّر فى كودونه حامض RNA الرسول codon mRNA وبالتالىّ يدخل حمض أمينى مختلف فى سلسلة الأحماض الأمينيّة فى عديد الببتيد المتكون، وفى هذه الحالة ممكن أن يتغيّر الشكل المظهرىّ للصفة أو قد لا يتغيّر معتمدا فى ذلك على نوع الحمض الأمينى الذى تضمنه التغيّر، وبالتالىّ يتحول تعاقب القواعد فى الـ كما يلى:

5' -AAA 3' to 5' - GAA 3'

وبناء عليه يتغيُّر الـــ كما يلى:

3' -TTT 3' to 3' - CTT 3'

وبالتالىّ يتغيُّر الحمض الأمينى فى سلسلة عديد الببتيد من الليسين '3- TTT 5' Lysine إلى الجلوتاميك أسيد '5 Glutamic acid CTT '3.

د- A nonsensc mutation: هذه طَفْرة جينية يتغيُّر فيها زوج واحد مـــن القواعد فى الحامض النووىّ مسبباً تغيُّراً فى كـــودون حـــامض RNA الرسول mRNA codon من كودون حمض أمينى إلى كودون التوقف Stop (nonsense) codon، وكودون التوقف هو أىّ كـــودون مـــن كودونات وقف تخليق السلسلة الببتيديـــة التّاليـــة & UAG & UAA UGA، فيتحول الخيط المزدوج منه كما يلى:

5' - AAA 3' To 5' -TAA 3'

3' - TTT 5' To 3' -ATT 5'

وبالتالىّ يتحول كما يلى:

5' - AAA 3' (lysine) to 5' -UAA 3' (nonsense codon)

والـــ '3 UAA- '5 يعتبـــر Nonsense codon، إذن فـــ Nonsense mutation تقوم بإيقاف استكمال تخليق بـــاقى سلســـلة عديـــد الببتيـــد Chain termination عند موقع الخطأ (الموقع الغير صحيح) الذى حدث بها، أو بمعنى آخر فإن سلسلة عديد الببتيد تتوقف قبْل تمام استكمالها وتترك الرِّيبوسوم كجـــزء غير مكتمل من عديد الببتيد (والذى يكون غير وظيفى غالباً).

هـ- الطَفْرة المتعادلة (A Neutral Mutation): وهذه طَفْرة جينية يتغيُّر فيها زوج من القواعد فى الحامض النووىّ DNA مسبباً تغيُّر فى كـــودون حامض RNA الرسول mRNA codon، وهذا التغيُّر ينـــتج حمـــض أمينى آخر له نفس الخصائص الكيميائية للحمض الأمينى الأصـــلى، أو بمعنى آخر أن الحمض الأمينى الناتج من الطَفْرة لا يسبب تغيُّـــر فـــى وظيفة البروتين الناتج من الشفرة الوراثيَّة، والطَفْرة المتعادلة تعتبر نوع من أنواع الـــ Missense mutations حيث أن الكودون الجديد يشفر إلى حمض أمينى معادل كيميائيا للحمض الأمينى الأصلى وبالتالىّ فهو لا يظهر أىّ تغيُّرات فى وظيفة البروتينات، وفيما يلـــى تحـــول زوج القواعد فى الـــ DNA:

5' -AAA 3' to 5' -AGA 3'

ممّا يسبب إحلال الحمض الأمينى القاعدى أرجنين Arginine محل الحمض الأمينى القاعدى ليسين Lysine.

و- الطَفْرة الساكنة (A Silent Mutation) وهى أيضاً تعتبر نوع من أنواع الـــ Missense mutations ، وفيها يتغيُّر زوج مـــن القواعـــد فـــى الحامض النووىّ DNA مسبباً تغيُّر فى كودون حامض RNA الرسول mRNA codon، وهذا التغيُّر ينتج عنه نفس الحمض الأمينى الأصلى الذى يدخل فى تَكْوين البروتين، وفيما يلى تحول زوج القواعد فى الـــ :

5' -AAA 3' 5' -AAG

وكلاهما كودونات الحمض الأمينى ليسين Lysine.

ز- A Frameshift mutation: وفى هذا النوع من الطَفَرات يتم إضافة أو إنقاص زوج أو عدد قليل من أزواج القواعد ممّا يؤدِّى إلى تغيُّـــر فـــى قراءة تعاقب الأحماض الأمينيَّة

الطَفَرات العكسية وطَفَرات الكبت:

Reverse Mutations and Suppressor Mutations:

تصنف الطَفَرات الموضعية إلى صنفان تبعا لتأثيرها على الشّكل المظهـرىّ هما:

١- طَفَرات أمامية (Forward Mutations) وهى الطَفْـرة الّتـى تغيُّـر التركيب الوراثىّ Genotype من الـ Wild type إلى الـ Mutant type،

٢- طَفَرات عكسية (Reverse or back Mutations) وهى الّتى تغيُّـر التركيب الوراثىّ من الـ Mutant إلى الـ Wild-type أو جُزئيا إلى الـ Wild-type.

وأثر الطَفْرة ممكن أن يقل بدرجة كبيرة أو لا يظهر أبداً عن طريـق طَفْـرة كبت Suppressor mutation وهى الطَفْرة الّتى تحدُث فى موقع آخر غير موقع الطَفْرة الأصلية، (لاحظ أن طَفْرة الكبت لاتسبب طَفْرة عكسية، بل هى تعمل على إيقاف أو معادلة أثر طَفْرة سابقة حدثت فى موقع آخر).

وطَفَرات الكبت من الممكن أن تحدُث داخل نفس الجين مثل الطَفْرة الأصـلية ولكن فى موقع آخر وفى هذه الحالـة تُسـمَّى طَفَـرات كابتـة داخـل الجـين Intragenic suppressors، أو قد تحدُث فى جين مختلف وفى هذه الحالة يطلق عليها طَفَرات كابتة بين الجينات Intergenic suppressors.

والطَفَرات الكابتة داخل الجين يُمكن أن تعمل عن طريق تغييـر نيوكليوتيـد مختلف فى نفس الكودون الذى حدثت فيه الطَفْرة الأصلية، أو عن طريق تغييـر نيوكليوتيد فى كودون مختلف داخل نفس الجين الذى حدثت به الطَفْرة الأصلية.

أمَّا بالنسْبَة للطَفَرات الكابتة بين الجينات فهى تحدُث كطَفْرة ثانية فـى جـين

آخر بعد حدوث الطفْرة الأصلية، والجينات الّتى تحدُث طفَرات كبت فى جينـات أخرى يطلق عليها الجينات الكابتة.

الطفَرات التلقائيَّة والطفَرات المستحدُثة:

Spontaneous and Induced Mutations:

الطفَرات التلقائيَّة تحدُث طبيعيًّا وبدون استخدام أىّ مواد كيميائية أو طبيعيَّة مولدة للطفْرة ، أمَّا الطفَرات المستحدُثة فتحدُث كنتيجة للمعاملة بمواد كيميائيـة أو طبيعيَّة معروف عنها أنها تسبب توالد الطفَرات.

الطفَرات التلقائيَّة Spontaneous Mutations:

هى الّتى تحدُث بدون سبب معلوم، وهى قد تكون تلقائيَّة فعلاً وناتجـة عـن المُعدَّل الضئيل من أخطاء التمثيل الغِذائىّ الّتى تحدُث طبيعيًّا فـى تناسُـخ الـــ DNA، أو قد تنتج عن عوامل مطفِرة موجُودة بالبيئة. والطفَرات المستحدُثة هى التى تنتج عن تعرُّض الكائنات لعوامل مطفِّرة كالأشعَّة المرئيَّة فـوق البنفسـجيَّة ومُختلف الكيماويَّات الّتى تتفاعل مـع الـــ DNA أو الـــ RNA فـى حالـة الفيروسات المُحتوية عليه، والواقع أنه من المُستحيل إثبات أن طفْرة مُعيَّنـة قـد حدثت تلقائيًّا أو أن طفْرة أخرى قد استحدُثت بواسطة عامل ما، وعمليَّات تقيـيم المقْدرَة الطفْريَّة المُحتملة للكيماويَّات الصناعيَّة والطّبيعيَّة ما زالت فـى بـدايتها، فأشعَّة الشمس تُعَدُّ أحد أسباب الطفور وهى عُنصر تستحيل الحياة بدونه ولا يُمكن التمييز بين الطفَرات التلقائيَّة والمستحدُثة عندما تؤخـذ الطفَـرات المُفـردة فـى الاعتبار، هذا التمييز يجب أن يقتصر على مُستوى العشيرة فإذا ما عُوملت عشيرة ما بأحد المطفَرات وأدَّت هذه المعاملة إلى زيادة مُعدَّل الطفور مائة مرة، فـيُمكن اعتبار أن المطفر قد تسبب فى استحداث الطفَرات بمُعدَّل ٩٩ طفْرة من بين كـل مائة طفْرة تشاهد فى العشيرة المعامَلة. وبالتّالىّ يُمكن إحصائيًّا عقـد المقارنـات الصَّحيحة بين الطفَرات التلقائيَّة والمستحدُثة، وذلك بالمُقارنة بين العشـائر الّتـى عُرِّضَت لأحد المطفَرات وعشائر المُقارنة الّتـى لـم تتعـرَّض لهـذا المطفـر،

والطَفَرات التلقائيَّة نادرة الحدوث، برغم أن تكرارها يختلف من جيل إلـــى آخـــر ومع تزايد المعاملة بالمطَفَرات يزداد تكرار الطَفَرات بدرجات كبيرة.

هناك مصطلحان يستخدمان لمعرفة التقديرات الكميَّة لحدوث الطَفَرات وهما:

١-مُعدّل الطُفور Mutation Rate: وهو احتمال حدوث نوع خـــاص مـــن الطَفْرة فى وقت وظيفـــى معـــين، مثـــل العـــدد لكـــلّ زوج مـــن النيوكليوتيـــــدات لكـــــلّ جيـــــل Number/nucleotide pair/generation، أو العـــــدد لكـــــلّ جـــــين لكـــــلّ جيـــــل Number/gene/generation.

٢-تكرار الطُفور Mutation Frequency: وهو عدد حدوث أو تكرار نوع خاص من الطَفْرة معبرا عنه بنسْبَة الخلايا أو الأفراد فى المجتمـــع، ومثالا لذلك حدوث الطَفْرة لكلّ ١٠٠,٠٠٠ فرد، أو عـــدد حـــدوث الطَفْرة لكلّ مليون جاميطة.

ويجب ملاحظة أن كلّ أنواع الطَفَرات الموضعية يُمكن أن تحـــدُث تلقائيـــا، والطَفْرة التلقائيَّة يُمكن أن تحدُث أثناء تضاعُف الحامض النووىّ DNA أو أثناء الـــ G1 & G2 phases فى دوْرة الخليَّة.

التحولات الكيميائية الَّتى تحدُث فى الطَفْرة التلقائيَّة :

هناك حدثان كيميائيان شائعان من بين الأحداث الكيميائية الَّتى تحدُث لإنتـــاج الطَفَرات التلقائيَّة وهما نزع مجموعة الأمـــين Deamination وعمليَّـــة نـــزع البيورين Depurination ، أمَّا بالنسْبَة لعمليَّة نزع مجموعة الأمين فيحدُث فيها نزع مجموعة أمين من القاعدة، ومثالا لذلك هو نـــزع مجموعـــة الأمـــين مـــن السيتوزين ليتحول الأخير إلى يوراسيل، ويجب ملاحظة أن اليوراسيل ليس قاعدة فى الـــ DNA ولكنه قاعدة فى الـــ RNA، ولذلك فهناك نظام إصلاح خاص يتم فيه نزع مُعظم اليوراسيل من الـــ DNA ليتم بذلك معالجة طَفَرات نزع مجموعة

الأمين من السيتوزين Cytosine.

فى حالة نزع البيورين Depurination سواء كانت القاعدة أدينين أو جوانين يتم نزعها من الـ DNA عندما تتكسر الرابطة بين القاعدة والسكر الخماسى ديزوكسى ريبوز، وفى حالة عدم إصلاح هذا الفقد فبالطبع لن تكون هناك قاعدة مكملة أثناء عمليَّة نسخ الـ DNA، وفى مقابل ذلك يُمكن أن تدخل أىّ قاعدّة أخرى بطريقة عشوائية ونتيجة ذلك هو حدوث الطَفْرة.

الطَفَرات المستحدُثة (Induced Mutations):

من المعروف أن مُعدَّلات الطَفْرة التلقائيَّة قليل جداً، لذلك يستخدم عُلماء الوراثة مولدات الطَفْرة لزيادة تكرار الطَفْرة، وهناك صنفان من مولدات الطفور هما الإشعاع والكيماويات .

الإشعاع Radiation:

عُلماء الوراثة يستخدمون كلاً من الأشعَّة السينيّة X rays، والإشعاع الضوئى الفوق بنفسجى (Ultraviolet light (UV لاستحداث الطَفْرة، والأشعَّة السينيّة تخترق الأنسجة وتتصادم مع الجزيئات فتخرج الإلكترونات من مداراتها وبالتالىّ تنتج أيونات، وهذه الأيونات يُمكنها أن تكسِّر الروابط التساهميَّة الموجُودة بين الفوسفات والسكر فى صلب الـ DNA، وفى الحقيقة أن التأين الإشعاعى هو السبب الرئيسى لمُعظم أنواع الطُفور الكروموسومىّ فى الإنسان، والجرعات العالية من التأين الإشعاعى تقتل الخلايا ولذلك فهى تستخدم لعلاج بعض أنواع السرطان، أمَّا الجرعات المنخفضة من التأين الإشعاعى فهى تسبب الطَفْرة الموضعية، وقد وجد أن هناك علاقة طردية بين الـ Radiation dosage ومُعدَّل حدوث الطَفَرات الموضعية.

الإشعاع الضوئى الفوق بنفسجى: Ultraviolet light (UV)

الإشعاع الضوئى الفوق بنفسجى ليس له الطاقة الكافية لإحداث التأين والرّغم من ذلك فهو محدث للطفرة، والجرعات العالية بدرجة كافية منه تقتــل الخلايــا وبالتالى يُمكن استخدامه كأداة للتعقيم (قتل الخلايا البكتيرية و الفيروسات).

والإشعاع الضوئى الفوق بنفسجى يسبب الطفَــرات لأن قواعــد البيــورين والبيريميدين فى الــ DNA تمتص الضوء بدرجة قوية فى المدى الضوئى الفوق بنفسجى (من ٢٩٠ إلى ٤٠٠ نانومتر nm)، وفى هذا الطــول المــوجى يُحــدث الإشعاع الفوق بنفسجى طفَرات موضعية عن طريق إحداث تغيُّرات كيموضــوئية Photochemical (light-induced chemical) changes فى الــ DNA.

وهناك بعض الطفَرات النافعة وعُلماء تربية النبات والحيوان يواصلون النظر والبحث عن طفَرات جديدة نافعة، مثل أنواع القمح المقاومة لمــرض الصــدأ، أو الأنواع التى تزيد من المحصول أو أنواع الكتان طويلة التيلة، أو أصــناف مــن الشعير تحتوى على تركيز عال من البروتين، أو أنواع من الأبقار تعطى عائــدا أكبر من الحليب، وهناك اكتشاف مثير لنوع من الذرة له القــدرة علــى تثبيــت نتروجين الجو، وعلى ذلك فلا يحتاج إلا إلى كمية قليلة من الاسمدة الصــناعية، وممّا لاشك فيه أن هذه الطفَرات مفيدة للإنسان، غير أن هذه النقطة تستحق التأمل أن كان لهذه الطفَرات فائدة للكائنات التى تحتويها، وفى الإنسان يُمكــن التعــرف على الطفْرة الجديدة إذا كان تأثيرها مؤثرا على حياته أو مؤدّية إلى المناعة أو قوة احتمال لمدّة أطول عن الإصابة بمرض معين.

الوراثة العقاقيرية

Pharmaco-genetics

أدخل فوجل Vogel تعبير الوراثة العقاقيرية لبيان أثر العقاقير والاختلافات الّتى تُحدثها على الصّفات الوراثيّة، وبالتالى فإن هذا التعريف يُخرج أو يستبعد الأمراض الوراثيّة الّتى تظهر أعراضها تلقائيا ولكنها فى الوقت نفسه مترسبة بواسطة العقاقير، وحالياً يُدخل كثير من العُلماء هذه الأمراض ضمن الوراثة العقاقيرية، ولقد استقرت كثير من الحقائق عن دور العوامل الوراثيّة فى كيفيّة تعامل الكائنات الدّقيقة والحشرات مع الأدوية أو العقاقير، فعلى سبيل المثال مقاومة بعض أنواع من البكتيريا لتأثير البنسلين ومناعة بعض الحشرات ضد المبيدات مثل الـ د.د.ت والفسفور العضوى، وهذا الحقل المثير فى مجال البحوث له تطبيقات مهمة ومباشرة فى مجال الصحة العامّة والطب الإكلينيكى.

ولم يكن يُعتقد إلى عهد قريب أن هناك اختلافا فى تفاعل الأشخاص أو الأجناس مع العقاقير، ولكنه الآن أصبح أمراً مؤكداً بالنسْبَة للباحثين الطبيين، ولقد أصبح معروفاً أن هناك أشخاصا يتمتعون بدرجة عالية من الحساسية لدواء معين وآخرين لهم مقاومة عالية لنفس الدواء، وقد يكون هذا الاختلاف راجعا لأسباب غير وراثيّة، فعلى سبيل المثال يكون لدى الصغار والمسنين أو حتى مرضى الكبد حساسية عالية للمورفين ومشتقاته، وبالطبع لا يدخل هذا الاختلاف فى موضوعنا هذا الذى يهتم بدور الوراثة فى العقاقير، ونتيجة للتقدم الهائل فى مجال الوراثة العقاقيرية فى السنوات القليلة الماضية أصبح من الطبيعىّ أن يحتل هذا الموضوع فرعا منفصلا من علوم الوراثة.

الوراثة فى مجال الأيض العقاقيرى Genetics in Drug Metabolism:

فى مجال الأيض لأىّ دواء تكون تَتابُع الأحداث كالتالىّ:

إدخال ــ إمتصاص ــ انتشار ــ تفاعل خلوى مع الدواء ــ تكسير وتحلل ــ

وأخيرا إخراج.

فليس بالضرورة أن تتفاعل كلّ الأدوية بنفس الطريقة، فهناك من الأدوية مـــا لا يتحلل قبْل إخراجه من الجسم، ومع ذلك فإن مُعظم الأدوية تخضع لهذا التتـــابُع فى عمليَّة الأيض بالجسم، فعندما يبتلع الشخص الدواء ويمتص فى القناة الهضمية ويمر إلى الدم **ينتشر** ويتوزع بالتساوى على كلّ أنسجة الجسم (ومنهـــا الكبـــد و الكلى)، إذاً فمُعظم الدواء الذى يؤخذ عن طريق الفم إمَّا أنه يتحلل أو يخرج دون تغيير عن طريق أجهزة الإخراج (الكبد والكلى)، بذلك فإن جزءاً بسيطاً من جرعة الدواء هى الّتى تتعامل مع الخلايا لتحدث الأثر العلاجى المحدد لها.

وعمليَّة **التحلل** أو التكسير الَّتي تحدُث للأدوية فى الكبـــد تختلـــف بـــاختلاف الدواء فبعض الأدوية يتأكسد تماماً إلى ثانى أكسيد الكربون ويخرج عن طريـــق التنفس وبعضها يخرج فى أشكال متباينة عن طريق الكلية مذاباً فى البول أو عن طريق الكبد فى القناة الصفراوية ومنه إلى البراز، وكثيرٌ من الأدوية يخضع للعديد من التحويلات الكيميائية ليزيد من درجة ذوبانه وبالتالىّ من سهولة إخراجه.

وإحدى هذه التحويلات الكيميائيـــة الهامَّـــة مـــا هـــو معـــروف بـــالترابط Conjugation وهو اتحاد جُزئين مع الحـــامض الســـكرى Glucuronic acid برابطة تعرف بالرابطة السكرية Glucuronide conjugation ويعتمد الجســـم على هذه الربطة فى إزالة وإخراج المورفين أو مشتقاته مثل الكودبين، ويتخلص الجسم من دواء Isoniazid وهو دواء فعال لمعالجة السلّ الرئوى عن طريق الـــ Acetylation وهى تفاعله وارتباطه بمجموعة آستيلين.

والطريقة المعتادة من أجل دراسة **التفاعل الأيضى** وتأثير دواء معين هـــو أن تُعطى جرعة مثالية من الدواء وبعد مضى وقت مناسب تقاس أو تعـــين درجـــة الاستجابة لهذا الدواء، وقد يكون هذا عن طريق قياس كمية الدواء الموجُودة فـــى الدمّ أو عمل قياسات أخرى تعتمد على درجة أيض الدواء، وهناك اختلاف يؤخذ بعين الجد والاعتبار فى طريقة استجابة الأفراد لدواء واحـــد، وهـــذا الاخـــتلاف

والتَّبايُن فى درجة الاستجابة ربَّما يكون مستمراً أو غير مُستمرّ (منتظما أو غير منتظم)، فإذا أجرى هذا الاختبار على عدد كبير من الأفراد وكانت استجابتهم ذات طبيعة اختلاف مُستمر نشأ عن ذلك منحنى واحد له شكل الجرس، ولكن إذا كان إختلاف الاستجابة ذا طبيعة غير مستمرَّة فإن المنحنى الذى ينشأ قد يكون جرسين أو ربَّما ثلاثة، والنوع الأوَّل يدل على أن أيض الدواء المقصود بهذا الاختيار يتحكم فيه عدد من الجينات، وتحليل العوامل الوراثيَّة المؤثرة فى هذه الحالة يكون من الصعوبة بمكان.

وعليه سنحدد مناقشتنا على أنواع الأدوية ذات الاستجابة غير المستمرَّة، إذ أن أيض وتفاعل هذه الأدوية يكون محكوما بجين واحد، فمثلاً إذا كان الأيض العادى لدواء محكوم بجين سائد R وإذا كان بعض الأشخاص ليس لديهم القدرة على أيض هذا الدواء لانهم يحملون تركيباً وراثياً متشابه اللاقحة للجين المُتنحِّى r فمعنى ذلك أن هناك ثلاثة أنواع من الأشخاص RR, Rr, rr، وإذا تعسر التفرقة بين درجة استجابة الأشخاص حاملى التركيبين RR, rr فان المنحنى سيكون جرسين bimodal distribution، وإذا أمكن التفرقة بين RR, rr فانه سينشأ بالنسبَة لهذا الدواء ثلاثة أجراس trimodal distribution وكل منحنى سيمثل نوعا من الطرازات المظهريَّة.

التَّبايُن الوراثىّ لتأثير الأدوية أو العقاقير:

من بين الأدوية الَّتى ثبت أن هناك تباينا وراثيا للإستجابة لها هى:

فوق أكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide والأيزونيازيد Isoniazid و Phenelzine والساكسينيلكولين Succinylcholine والكينين Quenin والفنيلبيوتازون Phenybutazone والكومارين Cumarin

فوق أكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide: فى عام ١٩٤٦ عالج الطبيب اليابانى تاكاهارا طفلة عمرها أحد عشر عاما من جرح غرغرينه فى فمها، وبعد إزالته للأنسجة التالفة صبَّ على الجرح "فوق أكسيد الهيدروجين"

بغرض تعقيمه، فى الحالات العادية يبقى الدمّ الخارج من الجرح أحمر اللّون ويتكون به فقاعات، غير أن تاكاهارا لاحظ أن الدمّ ،فى هذه الحالة تحول إلى اللون البنى الداكن ولم تتكوّن به فقاعات، وقد اقترح الطبيب أنه ربّما يكون دم المَريضة يفتقر إلى إنزيم Catalase الذى يحلل فى العادة "فوق أكسيد الهيدروجين" إلى ماء وأكسجين واستنتج من ذلك أن فى غياب إنزيم Catalase لم يحدُث فقاعات، وأن الهيموجلوبين قد تأكسد إلى Methaemoglobin الذى يتميَّز باللّون البنى الداكن.

وقد دلت الدّراسات بعد ذلك على أن هذه الحالة تنشأ فعلا نتيجة غياب إنزيم Catalase وعلى ذلك سميت الحالة بالـ Acatalasia، وبفحص عائلة المَريضة وعائلات أخرى وجد أن حالات الـ Acatalasia نادرة الحدوث وتنشأ عن جين متنح، وبقياس هذا الإنزيم فى الدمّ وجد أن هناك ثلاثة أنواع من الأشخاص: الذين يحملون التركيب الجينىّ السّائد العادى ويحتوى دمهم على تركيز عادى لهذا الإنزيم، والذين يحملون التركيب الجينىّ متباين اللاقحة ويحتوى دمهم على تركيز وسط لهذا الإنزيم، أما الذين يحملون التركيب الجينىّ المتنحي متشابه اللاقحة فيغيب عنهم هذا الإنزيم، وهذا المرض الوراثىّ ليس مقصوراً فقط على اليابان بل وجد كذلك فى كلّ بقاع الأرض، حوالى نصف هؤلاء المُصابين بالمرض يظهر لهم جروح متعفنة فى الفم ونصفهم الآخر يعيشون حياة عادية.

أيزونيازيد Isoniazid : دواء فعال لعلاج السلّ الرئوى، ولقد أُجريت كثير من البحوث على هذا الدواء ووجد أن هذا الدواء يُمتص بسرعة من القناة الهضمية مسبباً ارتفاعاً فى ضغط الدمّ يليه انخفاض بطئ فى الوقت الذى يزول فيه أثر الدواء ويتخلص منه الجسم.

وبالنسبَة للأشخاص متعاطى هذا الدواء فهناك نوعان يُمكن التعرف عليهما بسهولة: أشخاص يتحلل هذا الدواء سريعا فى أجسامهم، وآخرون يتحلل ويزول هذا الدواء ببطء شديد من أجسامهم، وقد دلت الدّراسات أن النوع الأخير هم أشخاص تركيبهم الوراثىّ متشابه اللاقحة لجين مُتَنحِّى، وقد وجد أن سبب تحلل

وتخلص الجسم من هذا الدواء بسرعة هو وجُود إنزيم يحلل الدواء، وبالتالىّ يجعله غير ذى تأثير، وفى حالة غياب هذا الإنزيم فان الدواء يتحلل ويزول مفعوله ببطء شديد، (٥٠% من سكان أمريكا وأوروبا ينتمون لهذا النوع).

وفى بعض الأشخاص يسبب هذا الدواء أعراضا سامة مثل التشنجات العصبية، وذلك ربَّما يكون راجعا إلى أن العقار يظل تركيزه مرتفعا فى الدمّ لمدة طويلة فى هؤلاء الأشخاص الذى يغيب الإنزيم عن أجسامهم، وعلى ذلك تظهر مثل هذه الآثار السامة، وقد يتوقع الإنسان أن الأشخاص المُصابين بداء الصدر (السل) ربَّما ينتفعون من الدواء أكثر إن كانوا من النوع البطئ منه إذا كانوا من النوع السريع فى تحلل الدواء، غير أن ذلك ليس صحيحا، بمعنى أن سرعة تحلل الدواء من بطئه لا تدخل فى قوة مفعوله الدوائى أو العلاجى.

Phenelzine: الدواء الذى تُعالج به حالات الإحباط النفسى وتركيبه الجزيئى مشابه لدواء مرض داء الصدر، وقد وجد أن كلّ الأشخاص لا يتأثرون أو يستجيبون لهذا العقار، وقد يكون من المثير أن نعرف مسبقا أو نتنبأ إن كان الشخص المَريض سيستجيب لهذا الدواء بقياس درجة تحلل وتخلص الجسم من دواء مرض السل.

وقد دلت الدّراسات التى أجراها جوهستون ومارش (Johnstone & Marsh) عام ١٩٧٣ أن الأشخاص بطيئى الأيض لدواء السل يستجيبون بصورة أحسن لدواء الإحباط النفسى مُقَارنة مع الأشخاص سريعى الأيض، وكذلك تعرُّضهم لحالات التسمم من دواء الإحباط النفسى هى بنفس درجة احتمال تسممهم من دواء السل.

كورارى Curare : مستخلص نباتى استحضره الهنود الحمر من قديم الزمان من نبات برى وقد يحدث شللا عضلى دون فقدان الوعى، واستعملوه على رؤوس رماحهم عند الصيد، وقد استعملت هذا العقار فى العمليَّات الجراحيَّة نظرا لما يحدُثه من إرتخاء عضلى.

ساكسينيلكولين Succinylcholine: دواء آخر يحدُث نفس تأثير الكورارى ولكن بطريقة مُختلفة، إذ يتميَّز بأن تأثيره مؤقت ويزول سريعا، ويشل عضلات التنفس كباقى العضلات فى الجسم، وعلى ذلك يتوقف الجهاز التنفسى لفترة قصيرة (٢-٣ دقائق)، وعلى طبيب التخدير فى هذه الفترة أن يلجأ إلى التنفس الصناعى، غير أنه وجد من بين ألفى حالة تكون هناك حالة واحدة يقف التنفس فيها لمدة طويلة (ساعة أو أكثر) وفى هذه الحالة يكون نقل الدمّ (الذى يحتوى على إنزيم مضاد للساكسينيلكولين) هو الحل المثل لاسترجاع التنفس، وإلا كان على طبيب التخدير إبقاء عمليَّة التنفس بطريقة صناعية حتى يضيع تأثير الدواء، وهذا الدواء يتحلل في الجسم العادى بواسطة إنزيم Pseudo cholinesterase الموجُود طبيعيًّا فى بلازما الدمّ، وعليه فان الأشخاص ذوى الحساسية الزائدة لهذا الدواء يكون هذا الإنزيم فى صورة غير طبيعيَّة (منخفض) ولا يحدُث تحليل للدواء بالسرعة العادية، وفى حالات قليلة نادرة لا يُوجد فى الدمّ أصلا هذا الإنزيم، وقد تبيَّن بدراسة العائلات أنّ الحساسية لهذا الدواء تخضع للوراثة (صفة من الصِّفات المتنحية العادية).

وبدراسة دقيقة لهذا الإنزيم فى البلازما وجد أنه يثبط مفعول المخدر الموضعى دايبوكين dibucaine, ونتيجة هذه الدِّراسة يُمكن التعبير عنها برقم دايبوكين dibucaine No، ودرجة توزيع رقم ديبوكين فى العائلات ذات الحساسية العالية للإنزيم السابق ذكره تعطى منحنى ذا ثلاث رؤوس وهى تمثل التركيب الوراثىّ لمتشابه اللاقحة السَّائد العادى ومتباين اللاقحة لهذا الجين ومتشابه اللاقحة للجين المُتَنحِّى المَريض، وتدل التجارب المعمليَّة على أنه على الأقل يُوجد نوعان من البلازما المُحتوية لهذا الإنزيم؛ **النوع الأوَّل** هو النوع العادى متشابه اللاقحة **والآخر** هو النوع المُصاب متشابه اللاقحة أيضا، وهما مختلفان كذلك فى تأثيرهما فالإنزيم العادى السليم له تأثير كبير فى عمليَّة تحليل Acetylcholine وغيره من مشتقات الكولين، وقد وجدت أن خلاصات نباتية من عائلة Solanaceae ومنها البطاطس لها تأثير مشابه لهذا الإنزيم السابق ذكره.

الكينين Quenin: منذ عدَّة سنوات كان دواء الكينين ناجحا فى علاج

الملاريا، غير أنه لم تكن له القدرة على منع تكرار المرض Relapses، وقد استحدُث دواء البريماكوين Primaquine لعلاج الملاريا لأنه يمنع تكرار المرض، ومنذ ذلك الحين استعملت كثير من الأدوية التى لها تركيب مشابه، غير أنه اكتشف بعد ذلك أشخاصٌ حساسون لهذا الدواء فهم قد يتعاطون الدواء لبضعة أيّام دون مشاكل وفجأة يتغير لون البول (يصبح داكنا) وتنخفض أعداد كريّات الدمّ الحمراء بصورة تدريجية وأخيراً ثم تتكسر بدرجة قد تسبب الوفاة، غير أنه فى العادة يُمكن إنقاذ المُصاب من هذه التعقيدات، وقد عرف أن السبب فى هذه الحساسية هو نقص إنزيم Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G 6PD) فى خلايا الدمّ الحمراء.

والأشْخاص ذوو النقص فى إنزيم G6pD حساسون ليس فقط لـ Primaquine ولكن للكثير من المركبات الكيميائية مثل Phenacetin والسلفا والأسبرين وغيرها، ونفس الظاهرة وجدت فى نفس الأشْخاص عندما يتناولون الفول المدمس أو مشتقاته ويعرف المرض بـ Favism وحتى كرات النفتالين التى توضع فى الملابس لحفظها من الحشرات (العتة) ربّما تؤدّى إلى أزمات دموية Haemolytic crisis للأشخاص ذوى الحساسية وذوى النقص للإنزيم G6 pD، وبدراسة العائلات وجد أن نقص إنزيمG6 pD صفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم X، (تم مناقشة طريقة توريثه من قبل) ونقص هذا الإنزيم منتشر بكثرة فى الزنوج عنه فى الشعوب القوقازية، وفى الزنوج المُصابين بالمرض يكون نشاط هذا الإنزيم عاديا وفى كرات دمهم الحمراء، بينما تكون منخفضة جداً فى الذكور المُصابين من الشعوب القوقازية.

الكومارين Cumarin: دواء يستعمل فى معالجة الجلطات (ضد التجلط)، وجد حديثا بالبحث أن هناك أشخاصاً استجابتهم له من النوع المتباين غير المتصل (مستمر) الذى سبق ذكره أنفاً فى هذا الفصل، وفى هذه الحالة فليس هناك زيادة فى الحساسية ولكن زيادة فى مقاومة مفعول الدواء، فمثلاً وجد أن المَريض يحتاج لعشرين ضعفاً من الجرعة العادية لحصل على المفعول المرجو من الدواء، وقد وجد أن هذه المقاومة تنتقل كصفة سائدة عادية، Autosomal dominant trait،

وبالمُقَارنة استعملت مواد كيميائية مشابهة للكومارين كسم للفئران فاتضح أن هناك أنواع من الفئران لها مناعة ضد هذه المواد، والملحوظة الجديرة بالتذكير أن هذه الأنواع المقاومة تعتمد على الحشائش كغذاء لها وبالتالىّ تحصل على تركيز عال من فيتامين ك الذى يعادل مفعول المواد المانعة للتجلط.

Malignant hyperpyrexia: اخيـراً أمكـــن التعـــرف علــــى الظاهـــرة المسمــــاة Malignant hyperpyrexia وهـــى ظـــاهرة نـــادرة لمضاعفات التخدير، وقد وجد أن هذه الظاهرة هى الأخرى وراثيَّة، أصحاب هذه الظاهرة عندهم القابلية لارتفاع درجة حرارة أجسامهم أعلى من الطبيعى ولا تؤثر فيها خافضات الحرارة (٤٢,٣م°) Hyperthermia وغالباً ما تكون مصـــحوبة بتبلد وتيبس فـــى العضـــلات أثنـــاء عمليَّـــة التخـــدير إذا اســـتعمل الهـــالوثين Succinylcholine halothane، وإذا لم يتعرف على هذه الظاهرة فى الوقـــت المناسب قد يؤدِّى ذلك إلى الوفاة أثناء عملية التخدير، ولكن يبـــدو أنهـــا تـــورَّث كصفة سائدة عادية (١: ١٠,٠٠٠ بالتقريب) والأشخاص المعرضون لهذه الظاهرة يعانون من ارتفاع فى مستوى الإنزيم Creatine kinase.

وفى العائلات الَّتى بينها أشخاص مُصابون بهذه الظاهرة يُمكن التعرف عليهم واكتشافهم عن طريق قياس مستوى هذا الإنزيم السابق ذكره، وللتعـــرف علـــى هؤلاء الأشخاص والتأكد من وجُود هذه الظاهرة عندهم يتم عمل مزارع معمليَّـــة لعينة من عضلاتهم والتأكد من المواد الَّتى يمكن أن تستخدم فى التخدير، وتظهر أعراض الخلل بالنسبَة لهذا المرض بعدم قدرة خلايـــا العضـــلات فـــى الاتحـــاد والتفاعل مع أيونات الكالسيوم.

ويُمكن إجراء عمليَّات جراحيَّة على حامل هذه الظاهرة الوراثيَّة بشرط عـــدم استعمال مواد كيميائية ترسيبية فى التخدير، وحتى إذا ظهـــرت أعـــراض هـــذه الظاهرة أثناء العمليَّات الجراحيَّة فمن الممكن التغلب عليها باستعمال حقن بروكين أو مشتقاته.

فنيلبيوتازون Phenybutazone: ويستخدم هذا العقار لعــلاج الحــالات الشديدة من التهاب المفاصل، وقد وجد أن أيض هذا الدواء يختلف عمَّا سبقه فــى أنه يورث عن طريق العديد من الجينات ولــيس جينــا واحــد وأن الأشــخاص الحساسين لهذا الدواء أثناء عمليَّات التحويل الأيضى ربَّما تكونت فــى أجســامهم أعراض سامة مثل: Hypoplstic anaemia.

أمراض وراثيَّة مصحوبة بتغيُّر فى الاستجابة للأدوية:

لقد ذكرنا فى بداية هذا الفصل أن بعض العُلماء يضعون الأمراض الوراثيَّــة المصحوبة بتغيير فى درجة الاستجابة للأدوية ضمن علم **الوراثة العقاقيرية**، ولما كانت هذه الحالات تقع بين علم الوراثة وعلم العقاقير فانه من المفيد أن نوردهــا هنا فى هذا المكان مثل الــ Porphyria variegata وحالة نقص إنزيم G6pD وحالات الهيموجلوبين H ومرض النقرس أو داء المفاصــل Gout ومــرض ضعف العضلات Myotonia ومرض Crigler-Najjar.

Porphyria variegata: والأشْخاص المُصابون بهذا المرض يعانون من جروح فى الجلد وخاصة فى الأجزاء المعرضة للخارج منه، وآخرون يُصــابون بأزمات شديدة مثل الألم فى منطقة البطن وربَّما شلل فى العضلات، وقــد تصــل الأعراض إلى شذوذ عقلي، وربَّما يموت المَريض أثناء إحدى النوبات الشديدة من المرض، وقد وجد أن الأشخاص الذين سبق وأن تعرَّضوا لهذه النوبات إذا حــدث واستعملوا الباربتيوريت (أدوية تستخدم لعلاج نوبات الصرع) **(Barbiturates)** فانها قد تسبب أو تزيد نوبات صرع شديدة وقاسية، ولذا كان من الواجب الحــذر وخاصة فى مجتمعات ينتشر جين المرض بها مثل جنوب افريقيا حيــث تصــل الإصابة بهذا المرض إلى ١% فى بعض الأماكن، أمَّا فى أوروبا وأمريكــا فــلا خطورة تذكر إذ أن المرض نادر الوجُود، وهذه الحالة معروفٌ أنها تورث علــى أساس أنها صفة سائدة عادية.

حالة نقص إنزيم G6pD: ونفس الاحتياط لابد من أخذه فى الاعتبار بالنسبَة

للكثير من هذه الأمراض الوراثيّة، ففى حالة نقص إنـــزيم G6pD معـــروف أن دواء مثل مركبات السلفا Sulphonamides قد يزيد من خطورة المرض ويسبب تكسير كرات الدمّ بصورة شديدة وقاسية، وبما أن جين هذا المرض نادر حدوثـه فى الأجناس القوقازية ومنتشر بصورة مرتفعة بين الزنوج حتى تصـــل درجـــة انتشاره إلى ١٠% بين الزنوج الذكور لذا وجب الحذر (كما سبق وأن ذكرنا) عند تقديم أدوية معينة فى مجتمع الزنوج مثـــل Sulphonamides, primaquine وبالطبع بالنسْبَة للشخص الثابت أن لديْه نقصا فى إنـــزيم G6pD فلابـــد مـــن الامتناع مطلقا عن تناول مثل هذه الأدوية.

الهيموجلوبين H: كما وجد أن دواء Sulphonamides يسبب تكسير الـــدمّ فى الأشخاص ذوى الهيموجلوبين H وهو هيموجلوبين يحتوى على نوع بيتا من السلاسل البروتينية أو هيموجلوبين زيورخ نسْبَة إلى عائلة سويسرية وصفت فى عام ١٩٦٢، وبالطبع هذه حالات نادرة وانما الأخطر منها هـــى حـــالات نقـــص إنزيمG6pD وحالات Porphyria.

النقرس أو داء المفاصل Gout: فى علاج حالة هبوط القلب Congestive heart failure استعملت كثير من الأدوية فى السنوات الماضية وهـــذه الأدويـــة تحدث زيادة فى افراز البول وعلى ذلك فهى تقلل من وجُود المـــاء فـــى أنســـجة الجسم، وأهم هذه الأدوية هو الكلوروثيازيد Chlorothiazide المنتشر استعماله لإمكانية أخذه عن طريق الفم، غير أن بعد اكتشافه عام ١٩٥٧ وجد أنـــه يســـبب مضاعفات جانبية للأشخاص المُصابين بمرض النقرس أو داء المفاصل، ومرض النقرس هو مرض وراثى مُرتبَط بزيادة مستوى حامض البوليك فى الدم، لذا فان الأدوية المدرة للبول ستزيد بالتالىّ من تركيز حامض البوليك فى الجسم.

ولدواء Chlorothiazide نفس الأثر فهو بمثابة دواء غير مناسب لهـــؤلاء الأشخاص المُصابين بداء المفاصل، وهؤلاء يُصابون دوما بتوتر زائـــد وربَّمـــا يتحول إلى هبوط فى القلب فى مرحلة متقدمة من العمـــر، والأســـاس الـــوراثىّ لمرض داء المفاصل مازال غير واضح، فالبعض يعتقد أن المرض يورث كصفة

سائدة عادية ولكن متأثر بالجنس Sex influenced، غير أن الدّراسات الحديثــة تبيَّن أن وراثته يتحكم فيها أكثر من جين، ومادام الدواء السابق ذكره يرفع تركيز حامض البوليك فى الدمّ للأشخاص المعرضين بالإصابة بمرض داء المفاصل لذا يُمكن استعماله ككشاف للأشخاص الذين عندهم الإستعداد الوراثى لمرض النقرسّ، ولم تظهر أعراض عليهم بعد، غير أن النتائج التى حصلنا عليها للأســف غيــر مشجعة.

مرض ضعف العضلات Myotonia: وهو عدم قدرة العضلات التلقائيَّة على الارتخاء، يُمكن أن يحدُث نتيجة استعمال دواء Propanolol وهو دواء يستعمل لعلاج أمراض القلب، وهذا ربَّما يكون عونا لكشف حالات عدم قدرة العضــلات على الارتخاء وحالات Myotonic dystrophy فى العائلات القادمة للإستشارة الوراثيَّة قبْل حدوث أعراض المرض.

مرض **Crigler-Najjar** ويتميَّز هذا المرض باصفرار شديد يظهــر فــى اليوم الأوّل أو الثانى من حياة الطفْل ويظل ملازما له طوال حياته، هذا الاصفرار لا علاقة له بتحلل كرات الدمّ الحمراء (كما هو معتاد فى الطفال حديثى الولادة)، والمُصابون يموتون غالباً فى مرحلة الطفولة، والظاهر أن هذا المــرض يكــون بسبب عدم قدرة الكبد على ربط Bilirubin مع Glucuronides بسبب نقص فى الإنزيم Glucuronyl transferase، وعند استعمال هؤلاء الأشخاص لدواء يلزم له أن يتحد أو يرتبط بــ Glucuronides، كالأسبرين مثلاً فانه من المحتمل أن نراهم قد فقدوا القدرة على ربط هذه المواد بالــ Glucuronides، وقد أمكن بهذا الاختبار الكشف عن الأشخاص الحاملين لهذا المرض، وتورث الحالــة كصــفة متنحية عادية، ومتباينو اللاقحة يكونون أصحاء تماماً.

العقاقير واكتشاف بعض الأمراض الوراثيَّة:

وقد يكون بالأمكان استعمال ظاهرة الاستجابة غير العادية لبعض الأدوية ليس فقط لاكتشاف بعض الأمراض الوراثيَّة فى جسم الإنسان ولكن لتحديــد المــرض

الوراثىّ فى حالة الأمراض الّتى تكون أعراضها متشابهة من الناحية الاكلينيكية ولكنها مُختلفة من الناحية الوراثيَّة، وفي هذا المجال يحضرنا القول أنه يُمكن التعرف على نوع مرض الاحباط مثلاً عن طريق اختلاف استجابة المَريض لأدوية المعالجة للاحباط.

وإذا أمكن اثبات صحة هذا الكلام فاننا سنقدم أداة هامة لمعرفة الأسباب الوراثيَّة لهذه الأمراض، والاستعمال الموضعى لمشتقات Corticosteroids مثل Dexamethasone وقياس الاختلافات المُرتبطة لهذا الاستعمال فى الضغط ربَّما تقدم دليلا مفيدا لدراسة وراثة الـ Glaucoma وإمكانية اكتشاف الحالات قَبْل ظُهور أعراض المرض على الأشْخاص الحاملين لجينات المرض.

الأهميَّة التطوُرية للأدوية:

وأخيرا قد نتساءل ما هى الأهميَّة التطوُرية للتباين الوراثىّ فى الاستجابة لمختلف الأدوية؟ من المؤكد أن الإنسان قد تعرَّض لهذه الأدوية عدَّة قرون، وممّا لا شك فيه أن الجينات الطّافرة الّتى تسبب هذا التّبايُن الوراثىّ للإستجابة للأدوية قد نشأت منذ آلاف السنين، ولكننا فى الحقيقة لا ندرى إلى الآن أهميَّة الظاهرة فى عمليَّة الاختبار الطبيعىّ أو الانتقاء الطبيعىّ، فمن المعروف أن خلاصات نباتات البطاطا والدخان والأوراق الخضراء وجذورا من نبات الطماطم تمنع عمل الإنزيم Plasma pseudocholinesterase، وعلى ذلك فان الطّفرة الّتى قد تنشأ فى إنزيم ليس له التأثير التثبيطى ربَّما كانت لها فائدة علمية من ناحية الانتقاء الطبيعىّ فى حالة وجُود أو انتشار هذه الأنواع من الأطعمة، وهناك احتمال آخر وهى أنها ربَّما قدمت مناعة مُعيَّنة ضد بعض الأمراض الوراثيَّة المعدية، وبعض السلالات من الأرانب لها القدرة لتحليل وتكسير Isoniazid بسرعة أكبر من أرانب أخرى، وهناك أنواع عديدة من الحيوانات معروف تباينها الوراثىّ فى الاستجابة لأدوية مُعيَّنة، وقد يكون من المفيد عمل الدّراسات التجريبية على هذه الحيوانات حتى يُمكننا القاء مزيد من الضوء على هذا الموضوع حيث لا يزال الكثير جداً غامضا فى هذا المجال.

وقد يكونٍ من المعقول أن نعتبر أن الامتداد الطبيعىّ لمجال الوراثة العقاقيرية هو دراسة التّبايُن الوراثىّ فى المناعة والقابلية لعوامل البيئة المُختلفة من عوامل طبيعيَّة وكيمائية ومعدية، هذا هو ما يطلق عليه علم الوراثة البيئيَّة، وقد يكون الاختلاف فى القابلية محكوما بعامل وراثى واحد أو عدَّة عوامل متداخلة، والدِّراسة فى هذا المجال لها أهميَّة كبيرة فى التعرف على الأشخاص المعرضين أكثر من غيرهم لخطر المواد الطّافرة والمواد المحدثة للسرطانات فى البيئة.

وكما بينٍ Motulsky فان القابلية للإصابة بأمراض معروفة مُعيَّنة ربَّما يعكس مدى التّبايُن الوراثىّ فى مدى الاستجابة لعوامل البيئة، وهذا المجال من مجالات الوراثة البشريَّة سيسترعى حتما انتباهنا فى السنوات القليلة القادمة حيث أن اهتمامنا سيزداد أكثر وأكثر للحيلولة دون ظهور الأمراض المعروفة.

الإشعاع والوراثة البشريَّة

منذ ألقت الولايات المتحدة الأمريكية القنبلة الذرية على جزيرتى هيروشيما ونجازاكى فى اليابان عام ١٩٤٥ والقلق يسود العالم من الإشعاع النووى، وقد يكون من المفيد قبل أن ندخل فى الموضوع تحديد ما هو المقصود بالإشعاع؟.

عندما نشير أو نستعمل كلمة "إشعاع" فإننا نقصد بالذات الإشعاع المتأين، إذ أن هذا النوع من الإشعاع هو الأخطر بسبب ما يقوم به من تخريب للأنسجة الحيَّة، ويسمى بالإشعاع المتأين لأنه يجعل كلّ ذرة ترتطم بـه تفقد الكترونا وتتحول إلى أيون موجب الشحنة، وهذا الالكترون المستقل يدخل فى ذرة أخرى ويحولها إلى أيون سالب الشحنة، وما دام ما يُفقد من الألكترونات هو نفسه ما يكتسب منها فإن عدد الأيونات سالبة الشحنة يساوى عدد الأيونات الموجبة.

والإشعاع المتأين يحتوى على موجات كهرومغناطيسية من نوع الموجات القصيرة جداً مثل أشعَّة أكس وأشعَّة جاما، وجزيئات عالية الطاقة (جزيئات ألفا وبيتا والنيوترونات)، وأشعَّة اكس و أشعَّة جاما والنيوترونات لها قدرة كبيرة على اختراق الأنسجة، غير أن جزيئات ألفا لها قدرة على اختراق الأنسجة الطرية إلى عمق لا يزيد عن جزء صغير من المليمتر، أما جزيئات بيتا فلها القدرة على إختراق نفس الأنسجة لعدة ملليمترات، وهذا ليس معناه أن جزيئات ألفا وبيتا ليس لهما خطورة المواد المشعة الأخرى بل إنهما فى منتهى الخطورة خاصة إذا نتجتا عن مواد مشعة موجُودة فى الجسم أصلا.

وكمية الإشعاع التى يتعرَّض لها الجسم يطلق عليها عادة "الجرعة" وتقاس بالراد و ريم rads & rems، والراد هو كمية الأشعَّة المتأينة الّتى تُمتص فعلا بواسطة الأنسجة، والراد الواحد يعادل ١٠٠ أرج من النشاط الممتص لكلّ جرام فى النسيج، وكثيرٌ من التأثيرات البيولوجية للأشعَّة المتأينة تعتمد على حجم الأنسجة الّتى تتعرَّض للإشعاع، فإذا تعرَّض الإنسان لكمية من الأشعَّة تعادل ٣٠٠- ٥٠٠ راد تعتبر هذه الكميَّة قاتلة ولكن عند معالجة الأورام السرطانيَّة فمن الممكن إعطائه جرعة تصل إلى ١٠,٠٠٠ راد لحجم صغير من الأنسجة دون خطر يذكر.

يكون الإنسان معرضا لأنواع مختلفة من الأشعَّة، والتعبير ريـــم rem هــو وحدة مناسبة إذ أنه وحدة قياس لأىّ نوع من الإشعاع بالقيـاس بأشـــعَّة اكـــس، ووحدة الريم هى الجرعة الممتصة من الأشعَّة التى تحدث فى نسيج معين نفــس تأثير وحدة واحدة من الراد من أشعَّة أكس، وإذا عبَّرنا عن جرعـــات الإشـــعاع بالريم فان ذلك يُمكننا من مُقَارنة كمية من أنواع مُختلفة من الإشعاع الَّتى يتعرَّض لها الإنسان، ووحدة المليرم هى ١: ١٠٠٠ من الريم.

مصادر الأشعَّة المتأينة:

تنقسم مصادر الأشعَّة المتأينة إلى نوعين: أحدهما طبيعىّ، والآخر صناعى

المصادر الطَّبيعيَّة

هناك كثير من الأسباب تجعلنا نعتقد أن كمية الإشعاع الطَّبيعيَّـــة لــم تتغيُّـــر كميتها منذ نشأة الحياة على الأرض، وهذه المصادر الطَّبيعيَّـــة تشـــمل: الأشـــعَّة الكونية، والإشعاع الخارجىّ من المواد المشعة النشـــطة فـــى صـــخور مُعيَّنـــة، والإشعاع الداخلى من مواد مشعة داخل أجسامنا، وكمية الإشعاع من كـــلّ هـــذه المصادر والممتصة بواسطة الأعضاء المُختلفة من الجسم تكون متساوية.

الأشعَّة الكونيـــة: وتنشأ الأشعَّة الكونية من العوامل الخارجية الَّتى لها قـــدرة كبيرة على النفاذ، ويستدل على هذه الأشعَّة فى المناجم الَّتى تبعـــد عـــن ســـطح الأرض بـــ٤٠٠ متر عمقا، وكما هو متوقع فان الأشعَّة الكونية تزداد تركيزا كلَّما ارتفعنا عن سطح الأرض، وكمية الأشعَّة الكونية على ارتفاع ٣,٠٠٠ متر هـــو ثلاثة أمثال كميتها على سطح البحر، وتأثير الأشعَّة الكونية على الإنســـان فـــى الوقت الحالى مهمل أو يُمكن التغاضى عنه، غير أن تعـــرُّض الطيـــارين الـــذين يطيرون على ارتفاعات كبيرة ولفترات طويلة وكذلك على رواد الفضـــاء ربَّمـــا تكون مؤثرة.

والأشعَّة الكونية تزداد ليس فقط بالارتفاع عن سطح الأرض بل كذلك كلَّما اتجهنا

إلى قطبى الكرة الأرضية، فهى أكثر تركيزا فى القطب عنها عند خط الاستواء، ولـذا كان من الصعب إعطاء مُعدّل كمية الأشعَّة الكونية على الأرض، ولكن بصورة إجمالية يُمكن القول أن الجرعة الّتى يتعرَّض لها الغدد التناسلية فى هى حوالى ٣٠ ملليرم فـى السنة، وتُنسب الجرعة إلى الكميَّة الّتى تتعرَّض لها غدد التناسل لأنه كما سنرى بعد ذلك أن أهم عامل بالنسبَة للإشعاع هو تأثيره على الجهاز الوراثىّ، والجرعة الإشعاعية على غدد التناسل فى العادة يعبر عنها بكمية الإشعاع الّتى تتعرَّض لها فى فتـرة ٣٠ سـنة، (الفترة اللازمة عادة للإنسان للحصول على جيل ثان)، بالنسبَة للأشعَّة الكونية فالجرعـة فى ٣٠سنة هى حوالى ٠,٩ ريم.

الثوريم واليورانيوم والراديوم والبوتاسيوم المشع K_{40} وهناك مصـادر طبيعيَّـة كثيرة للإشعاع على الكرة الأرضية مثل الثوريم واليورانيـوم والراديـوم والبوتاسـيوم المشع K_{40}، وكمية الإشعاع الّتى يتعرَّض لها الإنسان منها تختلـف بـاختلاف موقـع الإنسان على الكرة الأرضية، وتعتمد كذلك على كمية هذه المواد فى الصخور والتربـة، فمثلا كمية الراديوم فى الجرانيت أكثر بكثير منها فى الحجر الجيرى، ومتوسط الجرعة الّتى تتعرَّض لها الغدد التناسلية من هذه المصادر الطّبيعيَّة مـن المـواد المشـعة هـى ٥٠ملليرم فى السنة أو ١,٥ريم فى ٣٠ سنة، ومع ذلك فإن الجرعة قد تكون أعلى مـن ذلك بكثير فى بعض أنحاء العالم الّتى فى أراضيها وصخورها كميَّات متباينة بشكل كبير من المواد المشعة، فمثلا متوسط الإشعاع فى مقاطعة اسبيرتيو سـانتو بالبرازيـل هـو ٥٠٠ملليرم فى السنة وفى أجزاء من مقاطعة كيرالا بالهند تكون الجرعة عالية لتصـل إلى ٢٨٠٠ملليرم فى العام.

وبعض المصادر الطّبيعيَّة للمواد المشعة هى من مكونات الهواء الذى نتنفسه وفى الطعام الذى نأكله، وفى الماء الذى نشربه، وتتكوَّن من كميَّات دقيقـة مـن اليورانيوم والثوريوم وبعض المواد المُرتبطـة بهـا والبوتاسـيوم المشـع K_{40} والاستروتيوم Cr_{go} والكربون C^{14} ومجموع ما يتعرَّض الجسم له من جميع هذه المواد المشعة حوالى ٢٠ملليرم فى السنة، و٦٥ريم فى ٣٠سنة، وقد قدر متوسط مجموع الجرعات الّتى تتعرَّض لها الغدد التناسُليَّة سواء كانت من الخارج أو من الداخل بحوالى ١٠٠ ملليرم فى السنة أو ٣ريم فى ٣٠ سنة.

المصادر الصناعية

ماذا عن مصادر الأشعه الصناعية أو مصادر الأشعه الّتى يستخدمها الإنسان فى الطب العلاجى الإشعاعى أو فى التفجيرات النووية؟ لعل خطورة كمية المواد المشعة وزيادتها من جراء التجارب النووية أصبحت مشكلة سياسية فى مُعظم البلدان الّتى تجريها، ولو أن الغرض هنا هو مناقشة الحقائق العلمية دون الدخول فى المشاكل الأخلاقية والخلفيات الأخرى للتجارب النووية، فانه فى المتوسط يتعرَّض سكان الأرض فى الوقت الحاضر لكمية قليلة من الإشعاع نتيجة التجارب النووية غير ذى شأن، بل يعنى ذلك أن الخطر الناتج عن مصادر أخرى لابد وأن يؤخذ فى الاعتبار جنبا إلى جنب مع التجارب النووية.

عند تفجير جهاز نووىّ تنتج كمية هائلة من الطاقة فى صورة حرارة وضوء وأشعَّة متأينة وكثير من المواد المشعة، ومن أهم هذه المواد هى الكربون C^{14} واليود I^{131}، والسيزيم C_s^{137} والاسترونتيوم Sr^{90}، ويعتبر الأخيران من الأهميَّة بمكان، حيث أنهما ينتجان بكميَّات كبيرة جداً، ويبقى تأثيرهما الإشعاعى لسنوات طّويلة، ونصف العمر الإشعاعى للاسترونتيوم مثلاً هو ٢٨ سنة، والسيزيم ٣٠سنة، أىّ أن قوة الإشعاع للاسترونتيوم تقل بمُعدّل النصف بعد ٢٨ سنة و٣/٤ بعد ٥٦سنة، ٧/٨ بعد مرور ٨٤ سنة،

وتحمل الغازات السامة الناتجة من الإنفجار النووىّ على المواد المشعة فى الجو وفى القشرة الهوائية المحيطة بالأرض، حيث تبقى لبعض الوقت قبْل أن تسقط مرَّة أخرى على الأرض، ونتيجة التيارات الهوائية فإن سقوط الإشعاع يكون غير محدد بالمنطقة الّتى أجرى فيها الانفجار النووى بل هى فى الحقيقة لكلّ الكرة الأرضية، ويترسب السيزيم والاسترنتيوم فى ماء الشرب وفى الخضروات الّتى نأكلها والّتى تأكلها الأبقار، وعلى ذلك فإن المواد المشعة قد تنتقل إلينا من خلال لحوم الأبقار أو من خلال ألبانها، أمَّا بالنسبَة للإنسان فإن الاسترنتيوم المشع ينتشر انتشاراً كبيراً فى كلّ أجزاء الجسم ويتركز بصفة خاصة فى العضلات، بينما السيزيم المشع يتركز فى العظام، ومن الصعوبة تحديد كمية الإشعاع الّتى تصل إلى الغدد التناسلية من جراء التفجيرات النووية، ولكن أحد العُلماء قدرها بحوال ٣ملليرم أو ٣% فى السنة وهى زيادة لا يُمكن تفاديها.

الجدول التالىّ يبين كمية الجرعات الّتى تصل إلى الغدد التناسلية من مصادر الإشعاع المُختلفة.

مصدر الإشعاع	متوسط الجرعة السنوية (ملليرم)	متوسط الجرعة فى ٣٠سنة رم
طبيعىّ:		
الأشعَّة الكونية	٣٠	٠,٩
أشعَّة جامًا الخارجية	٥٠	١,٥
أشعَّة جامًا الداخليَّة	٢٠	٠,٦
صناعى:		
طب إشعاعى	٣٥	١,٠٥
إشعاع متساقط من الجو	١	٠,٠٣
اعتبارات أخرى	٢	٠,٠٦
المجموع	١٣٨	١,١٤

ومن الأهميَّة بمكان أن نقول أن الوقاية تعتبر إلى حد ما سهلة وخاصة الوقاية من تعرُّض الإنسان إلى الإشعاع المستخدم فى الطب، وبالرغم من أن الطب الإشعاعى يلعب دوراً هاماً فى تشخيص الأمراض ولكن يجب وزن هذه الأمور مع ما نناقشه الآن بالنسبَة لهذا الموضوع، وعلى وجه العموم فانه من الواجب عدم التقليل من الخطر الذى قد يتعرَّض له الإنسان من جراء هذه الأشعَّة وان كانت الهيئات الطبيَّة فى مُعظم البلدان تبذل كلّ ما فى وسعها للتقليل من التعرُّض لها، وعلى الأخص فان الجرعة الّتى تصل إلى الغدد التناسلية يجب أن تحدد بعناية.

والمشكلة هنا أن **العلاج بواسطة الأشعَّة** يختلف قليلا عن استعمال أشعة اكس، لاننا نستعمل مصادر مُختلفة منها الخارجىّ ومنها الداخلى مثل اليود المشع I^{131} والفوسفور المشع ٣٢ والذهب المشع ١٩٨، لمعالجة الأورام السرطانيَّة الخبيثة، ولما كان المرضى الذين يتعرَّضون لمثل هذه الأنواع من الأشعَّة قد تجاوزوا مرحلة إنجاب الأطفال (غالبا) فان التأثير الوراثىّ فى هذه الحالة قد تقل أهميته.

وقد قدر متوسط الكميَّة الَّتى تتعرَّض لها الغدد التناســلية فــى الســنة بـــ ٣٥ملليرم فى السنة و١,٠٥رم فى ٣٠ سنة من جراء التعرَّض للإشــعاع الطبــى سواء كان للتشخيص أو لغرض العلاج، وهناك متوسط لهذه الأرقام خاص بالدول المتقدمة يختلف عن الدول النامية، كما تختلف متوسط الجرعة بالنسْـبَة للإنســان باختلاف الأقطار، فمتوسط الجرعة للإنسان فى أمريكا أعلى منها فــى انجلتــرا مثلاً، وهناك بعض الأشخاص لا يتعرَّضون إطلاقا لمثل هذا النوع من الإشــعاع خلال حياتهم كلّها، مع أن هناك آخرين يجمعون كمية لا بــأس بهــا مــن هــذا الإشعاع.

وأخيرا هناك **بعض المصادر من الإشعاع** الضار موجُود ومركز فى بعــض المناطق، فهناك أناس يعملون فى مجال الطب الإشعاعى ومشاريع الطاقة النووية، واستعمال الأشعَّة فى اكتشاف الأسلحة فى الحقائب أو فى الأغراض التجارية قــد أدخلنا فى مخاطر جديدة، واستعمال النظائر المشعة قد زادت فى كثير من الأجواء بالنشاط العلمى لبعض العُلماء الذين يستعملون الثايمين المشع فى دراســة تكــاثر الكروموسومات، والمهندسين المهتمين بــاحتراق واســتهلاك الوقــود، وحتــى الأشخاص الذين لا يعملون فى هذه المجالات قد يتعرَّضون لكمية قليلة جداً مــن الأشعَّة من بعض ساعات المعصم وشاشات التلفاز، ومتوســط جرعــة الجهــاز التناسلى من كل هذه المصادر ٢ملليرم فى السنة، ٠,٠٦ رم فى ٣٠ســنة، ومــن الواضح أن من يعيش فى الأقطار الصناعية المتقدمة سيتعرَّض لكمية أكثر مــن مصادر الإشعاع المُختلفة السابق ذكرها.

تأثير الأشعَّة:

تؤثر الأشعَّة المتأينة **على خلايا الجسم** وبالذات على الخلايا التناسُــليَّة ولهــا تأثيرها على تكْوينات الخلايا وبالذات الجهاز الوراثىّ بهــا، والتــأثير المباشــر للإشعاع قد عرفناه من جراء الإنفجار النووىّ على جزيرة هيروشيما عام ١٩٤٥، والذين لم يموتوا مباشرة من تأثير الإنفجار عانوا الكثير من جراء تعرَّضهم لكمية زائدة عن الحد المسموح به من الإشعاع، وبعضهم مات فى غضون عشرة أيَّــام

وغيرهم كانوا مرضى لأسابيع عديدة، والذين تعرَّضوا للإشعاع فقدوا شعرهم كما فقدوا نشاط النخاع العظمى لدرجة أنَّ عدد خلايا الدمّ البيضاء أخذت فى التناقص، وعلى ذلك قلت مقاومتهم للأمراض عن المعتاد، والذين تحملوا التأثير المفاجئ للانفجار أصيبوا بعد ذلك بسرطان الدمّ أو بإحدى الأمراض السرطانيَّة الاخرى، والتجارب على الحيوانات بيَّنت أنَّ التعرَّض للإشعاع المتأين يقصر العمر.

وهناك أدلة قويَّة تدل **على أن الجنين** إذا تعرَّض للإشعاع تزيد عنده فرصة ظهور المرض الوراثىّ "ضمور الرأس" Microcephaly وظهور السرطان فى مرحلة الطفولة، ولهذا السبب عندما تدعو الحاجة إلى عمل أشعات للإناث على الجزء السفلى من البطن فالوقت المناسب هو الفترة ما بين مجئ الدورة الشهرية والعشرة الأيَّام التى تليها حيث لا يتوقع حدوث حمل فى أغلب الأحيان.

عند استعمال الأشعَّة بتركيز عال على جزء معين من الأنسجة فى المرضى الذين يعالجون من الأورام السرطانيَّة أو التعرَّض للإشعاع نتيجة حادث نووى تكون النتيجة هى ما يُسمَّى "**حرق إشعاعى**" Radiation burn أو الشعور بالإعياء العام والقئ وهو ما يُسمَّى بـ"مرض الإشعاع"، وعلى أخصائى العلاج بالأشعَّة أن يبذل كلّ الجهد لتفادى حدوث الحرق الإشعاعى لأقل حد ممكن وذلك بتحديد الجرعة تحديداً دقيقاً وفحص الجلد فحصاً جيداً بعد كل جرعة إشعاع، مع إعطاء بعض الأدوية الّتى تقلل من أعراض مرض الإشعاع كمضادات القئ وغيرها، كما يؤدّى التعرَّض للإشعاع بكميَّات كبيرة إلى العُقم، ولما كانت الكميَّة اللازمة لتكسير الخلايا الجنسيَّة هى عدَّة مئات من الراد، وهذه الكميَّة إذا إستقبلها الجسم كلّه تكون بمثابة جرعة قاتلة، فعلى أخصائى العلاج بالأشعَّة أن يتجنب بقدر الأمكان تعرَّض الخلايا التناسُليَّة للإشعاع عندما يعالج أوراما موضعية.

والتأثير المباشر للإشعاع كذلك فى غاية الأهميَّة بالنسبَة للقائمين بهذا النوع من العلاج وان كنا هنا نريد أن نسلط الأضواء أكثر على تأثير الإشعاع على الجهاز الوراثىّ.

وفى عام ١٩٢٧ بيَّن مولر أن تعرُّض مستعمرات من ذبابة الفاكهة إلى أشعَّة اكس يزيد من عدد الطفرات أكثر بكثير من تلك الطفرات التلقائيَّة، وعلى ذلك فأن أشعَّة أكس مسببة للطفرات وقد منح جائزة نوبل عام ١٩٤٦ على هذا العمل.

وللسهولة فقد عرفت الطفرة على أنها تغيير فى الجينات ولكن ذلك هو جزء من الحقيقة، فالطفرات نوعان كروموسومية أو جينية، والأولى هى تغيير كبير فى الكروموسومات مثل فقدان جزء من الكروموسوم أو تكسير الكروموسوم الذى تحدثه الجرعات العالية من الإشعاع، ويمكن توصيفها بسهولة من خلال فحص مجهرى لعينات دم من المرضى الذين تعرَّضوا للعلاج بالأشعَّة.

وعلى العموم عندما نتكلّم عن الطفرات فإننا نعنى الطفرات الجينيَّة، وهى التغيُّر فى جين واحد أو فى جزء دقيق جداً من الكروموسوم يحتوى على عدد قليل من الجينات، والطفرات الجينيَّة تحتوى على كمية دقيقة جداً من المادَّة الكروموسومية لدرجة أنها لا تحدُث تغييراً مرئياً تحت المجهر، وقد يبدو أن الإشعاع المتأين وغيره من المواد المُحدثة للطفرات مثل درجات الحرارة العالية والأشعَّة فوق البنفسجية وبعض المواد الكيميائية والَّتى قد تبيَّن أنها محدثة للطفرات فى الحيوانات تحدث تأثيرها فى تغيير نظام الذرات فى منطقة مُعيَّنة من جُزئ الحامض النووى، وفى مُعظم الأحيان تكون الطفرات ضارة وذلك لان عمليَّات التطوُّر أنتجت صورة نهائية للتكوينات الوراثيَّة الَّتى تلائم الأحوال البيئيَّة.

والتجارب على الحيوان دلت على أن عدد الطفرات المستحدثة بواسطة الإشعاع هو فى تناسب طردى مع الجرعة، بمعنى أنه إذا زادت الجرعة زاد عدد الطفرات المستحدثة، والنقطة الهامَّة أنه ليس هناك حد أدنى للجرعات الَّتى بعدها يكون الإشعاع دون تأثير، ويعتقد أنه حتى أبسط الجرعات يُمكن أن تحدث طفرات، ويُمكن تمثيل الطفرات بالطلقات النارية الَّتى تطلقها على الهدف، فكلّما زاد عدد الطلقات كلّما زاد احتمال إصابة الهدف، فإذا كانت طلقة واحدة كان هناك احتمال ولو ضئيل لإصابة الهدف (الطفرة) وأمَّا إذا زاد عدد الطلقات فان فرصة إصابة الهدف تزداد، وفى الحالة الأخيرة قد تصيب أكثر من هدف، وإذا تعرَّض

الإنسان لأشعَّة اكس لعمل صورة للصدر فإن مُعظم الأشعَّة المرسلة ستخترق الصدر والقلة القليلة سترتد وتتشتت وربَّما تصل إلى الجهاز التناسلى، وقد لاتحدُث بالضرورة طَفرة ولكنها قد تحدثها، والأثر الوراثىّ للإشعاع يكون له صفة التجميع بمعنى إذا تعرَّض الجسم لجرعات طفيفة على فترات فإن الطَفرات تحدث بناء على كمية الإشعاع التى تعرَّض لها الجسم كلّه، وعليه فان عدد الطَفرات الكلّى يكون مساويا لمجموع الإشعاع الذى تعرَّضت له الأجهزة التناسُليَّة.

وفى كلّ الكائنات الحيَّة، بدءا من الفيروسات حتى الإنسان تحدُث لها طَفرات بنسبَة ضئيلة جداً فى الظروف الطّبيعيَّة، وهى الّتى يطلق عليها بالطَفرات التلقائيَّة ، ولابد أن يكون هناك سبب للطَفرات التلقائيَّة ، وقد يكون مصادر الإشعاع هو السبب.

وقد أظهرت التجارب على ذبابة الفاكهة أن الإشعاع المتأين يُمكن أن يحدث طَفرات ليس فقط فى الخلايا التناسُليَّة بل كذلك فى خلايا الجسم الأخرى، والطَفرات التى تحدُث فى خلايا الجسم الأخرى تسمَّى بالطَفرات الجسمية Somatic mutation وتكون مقصورة على هذه الخلايا ولا تنتقل إلى الأجيال القادمة، وهذا النوع من الطَفرات غير معروف فى الإنسان، إلا إذا اعتبرنا سرطان الدمّ نوعا من الطَفرات الّتى تحدُث فى خلايا نخاع الدمّ.

أثر الإشعاع على الإنسان :

فى محاولة لمعايرة كمية الإشعاع الّتى تحدُث تغييراً وراثياً أدخل العُلماء تعبيرات مثل: جرعة الغدد التناسُليَّة Gonad dose ، الجرعة الوراثيَّة Genetic dose، الجرعة المضاعفة Doubling dose.

جرعة الغدد التناسُليَّة: ويقصد بجرعة الغدد التناسُليَّة كمية الإشعاع الّتى يمكن أن تصل إلى الغدد التناسُليَّة عندما يتعرَّض الشخص للفحص الإشعاعى، ويعرَّض نموذج لجسم الإنسان من البلاستيك أو أىّ مادَّة مشابهة لمصدر الإشعاع ثم تقاس بوضع جهاز القياس فى مكان قريب من أماكن الغدد التناسُليَّة لمعرفة

الكميَّة الَّتى تصل إلى المبايض أو الخصية، وتعتمد جرعة الغدد التناسُليَّة على نوع الأشعَّة، فمثلاً كمية الأشعَّة اللازمة لفَحْص الكلية تزيد أضعافا عن كمية الأشعَّة اللازمة لفَحْص الصدر، ومن الناحية الوراثيَّة رأينا أن جرعة الأعضاء التناسُليَّة تحدد بكمية الإشعاع الَّتى تتلقاها الغدد التناسُليَّة في فترة ٣٠عاما.

الجرعة الوراثيَّة: بينما تشير جرعة الغدد التناسُليَّة إلى كمية الإشعاع الَّتى يتلقاها الإنسان كشخص، فان الجرعة الوراثيَّة تشير إلى جرعة الغدد التناسُليَّة موزعة على مجموع السكان، والجرعة الوراثيَّة يُمكن حسابها من معادلة مقربة، فمثلاً لكى تحسب الجرعة الوراثيَّة فى حالة الإشعاع العلاجى علينا أن نعرف عدد الأشْخاص الذين يفحصون بالأشعَّة فى العام طبقا للجنس والسن ونوع الفحْص والعدد المتوقع من الأطفال الذين سيولدون من الشخص فى المتوسط، ومتوسط الجرعة الَّتى يتلقاها الجهاز التناسلى، وبتقدير الجرعتين أصبح من الميسور علينا معرفة مدى الضرر الوراثىّ المتوقع من الإشعاع العلاجى.

وعندما نحاول تعيين الأثر الوراثىّ للإشعاع على الإنسان فاننا دائما نصطدم بصعوبة نقل النتائج والأرقام الَّتى نحصل عليها نظرا لأنها مشتقة من تجارب على الحيوان أو الكائنات الدَّقيقة والَّتى تختلف عن الإنسان بصورة جوهرية، غير أن الطَفَرات الَّتى تحدثها الأشعَّة هى نفسها وبنفس النسْبَة فى البكتيريا والفطريات.

الجرعة المضاعفة: هى كمية الإشعاع المتوقعة الَّتى تزيد نسْبَة الطَفَرات التلقائيَّة إلى الضعف، ولا يُوجد أىّ شئ ثابت بالنسْبَة للجرعة المضاعفة وإن كان من المعروف أن هناك جرعات حادة وجرعات متكررة، فمثلاً فى الفأر فان الجرعة الحادة أو العالية تحدث طَفَرات بمُعدَّل يوازى أربعة أمثال الناتج عن نفس الجرعة إن أعطيت على هيئة جرعات متكررة، وانطلاقا من مثل هذه الدِّراسات فإنه يعتقد أن الجرعة المضاعفة يُمكن أن تقع فى حدود ١٠٠رم فى الإنسان .

وقد رأينا أن الإنسان مُعرض إلى ٣رم من الإشعاع الطبيعىّ فى مدة ٣٠عاماً وعلى ذلك فإن ٣% فقط من حالات الطَفَرات التلقائيَّة يُمكن أن تحدثها الأشعَّة

الطّبيعيَّة، وبالتالى فان ظُهور الطَّفَرات التلقائيَّة فى الإنسان لابد وان يكون له مصدر آخر غير الإشعاع الطبيعىّ.

المواد الكيماويَّة من مصادر الإشعاع الطبيعىّ: وعليه فان الكيماويات المحدثة للطَّفَرات تكون لها أهميَّة أكبر من مصادر الإشعاع الطبيعىّ، وتبيَّن التجارب أن المواد الكيماويَّة مثل غاز الخردل والفورمالدهايد وبعض الأصباغ القلوية وحتى الكافايين لها القدرة على أحداث الطَّفَرات فى الحيوانات، وتوجد كثير من المواد الّتى تحدث الطَّفَرات فى المواد الزراعية والصناعية والعقاقيرية الّتى تستخدم بكثرة فى هذه الأيَّام، وبعض المواد الّتى يكوّنها أو يحدثها الجسم فى داخله ربَّما تؤثر على الأنوية فى الخلايا التناسُليَّة ومن ثم قد تحدث طَفَرات وان كان لا يُوجد فى الإنسان أدلة مباشرة على أن هذه المواد تحدُث الطَّفَرات بينما التجارب على الحيوان تعطى الأدلة الكافية على ذلك.

زيادة درجات الحرارة: وزيادة درجات الحرارة تزيد من نسْبَة الطَّفَرات فى الحيوان غير أن النتائج بالنسْبَة للإنسان متعارضة، فقد لوحظ أن درجة حرارة جلد كيس الصفن فى الرِّجال الذين يرتدون البنطلونات أعلى منها فى الرِّجال الذين يرتدون التنانير فى اسكوتلاند، وقد يكون من المتوقع أن نسْبَة حدوث الطَّفَرات فى المجموعتيْن مُختلفة، غير أن ذلك مازال فى مجال التوقعات، ومازلنا لا نستطيع إثبات مثل هذا النوع من الطَّفَرات فى الإنسان .

وعلى كلّ فان تأثير الإشعاع بالنسْبَة لإحداث الطَّفَرات لايُمكن معرفته إذ أن تأثيره لا يكون على الجيل الذى تعرَّض له وانما على الأجيال المتعاقبة، فإذا حدثت طَفْرة دائمة فان تأثيرها سيظهر فى الجيل الثانى مباشرة، أمَّا إذا كانت الطَّفْرة متنحية فانها لا تظهر إلا فى حالة زواج اثنان لهما نفس النوع من الطَّفْرة المتنحية، فإذا كانت الطَّفْرة المتنحية من النوع النادر فان احتمال ظهورها يصبح قليلا جداً، وكلّ الطَّفَرات المتنحية إن أتتها الفرصة لتكون فى الحالة الثنائيَّة يكون تأثيرها خطيراً.

الثقل الوراثىّ يعتقد بعض العُلماء أن كلّ إنسان يحمل حوالى ٦ جينات مُميتة أو شبه مُميتة فى جسمه، وهذا العدد قد يكون فى الحقيقة أقل بكثير من الواقع، والجينات الصالحة بكلّ أنواعها تكوّن ما يُسمَّى "بالثقل الوراثىّ" فى المجتمع، وإذا اعتبرنا تأثير الإشعاع الوراثىّ فلابد أن نأخذ فى اعتبارنا مدى تأثيره على الثقل الوراثىّ فى المجتمع.

نسبَة الجنس: وقد تصدى نيل وشول Neel & Schull للمشكلة بمُقارنة أطفال لعائلات تعرَّضوا للإشعاع النووىّ أيَّام هيروشيما ونجاساكى بأطفال لآباء لم يتعرَّضوا للإشعاع النووى، ووجدا أنَّ حالات من الطَفَرات المتنحية ربَّما تكون قد تكونت ولكنها لن تظهر للعيان لأجيال عديدة قادمة، غير أن الطَفَرات المتنحية الموجُودة على الكروموسوم X ربَّما تكون لها فرصة الظُهور فى الذُكور لأمهات قد يكن تعرَّضن للإشعاع، وإذا كانت هذه الطَفَرات مُميتة فانَّ عدد المواليد الذُكور سيكون أقل، وعلى ذلك فان نسبَة الجنس (عدد المواليد الذُكور إلى المواليد الإناث) ستقل، أمَّا إذا كانت الطَفْرة من النوع السَّائد، فانها ستسبب الموت للجنين سواء كان ذكراً أو أنثى، وعلى ذلك تبقى نسبَة الجنس غير متغيُّرة، أمَّا إذا تعرَّض الأب للإشعاع فان الطَفْرة المتنحية المُرتبطة بالكروموسوم X لا تغيُّر من نسبَة الجنس، أمَّا إذا كانت سائدة فانها ستزيد من المواليد الذُكور الأحياء وتزيد نسبَة الجنس مع أن فى حالة تعرَّض الأم للإشعاع فان نسبَة الجنس تقل، وفى الدِّراسات الَّتى قام بها العالمان على أثر الإشعاع فى اليابان بعد إلقاء القنبلة النووية لاحظا تغييرا بسيط فى نسبَة الجنس والَّتى قد تعزى لحدوث طَفَرات مرتبطة بالكروموسوم X.

وفى حالة الآباء العاديين فان نسبَة الذُكور بين أطفالهم هى ٠,٥٢٠٩، غير أنه فى الآباء الذين تلقوا جرعة حوالى ٢٠٠ راد، فان النسبَة كانت ٠,٥٢٧٢ عندما يكون الآباء هم الذين تعرَّضوا للإشعاع وتكون النسبَة ٠,٥١١٩ فى حالة تعرَّض الأمهات للإشعاع، غير أنه فى دراسات أخرى لم يستطع الباحثون إثبات أىّ تغيير فى نسبَة الجنس نتيجة الإشعاع.

أجريت فى فرنسا دراسة على نسبَة الجنس فى الأطفال لآباء تعرَّضوا

للمعالجة بالإشعاع في منطقة الحوض لأسباب وصفية مُختلفة؛ وكانت النتائج مشابهة للدراسات التى أجريت فى اليابان، وقد كانت هناك زيادة بسيطة فى حالة تعرُّض الآباء للإشعاع، ونقص بسيط فى النسْبَة فى حالة تعرُّض الأمهات للإشعاع غير أن مثل هذه النتائج لابد وأن تؤخذ بحذر، إذ أن هناك عوامل كثيرة غير الإشعاع تكون هى السبب فى التغيير فى نسْبَة الجنس، فمثلاً تتأثر نسْبَة الجنس بزيادة سن الآباء (وليس الأمهات) وحتى تعاقب الولادات قد يكون له تأثير، فقد لوحظ أن الولادات الأولى تأتى بأولاد أكثر وتقل بتعاقب المواليد وهذا ما يجعل مثل هذه الدّراسات من الصعوبة بمكان.

وهناك محاولة أخرى تمت فى الولايات المتحدة وهى مُقَارنة حالات الإجهاض والمواليد الميتة والأطفال المُصابين بأمراض خلقية للآباء الذين يعملون فى مجال العلاج الإشعاعى، وقد افترض فى هذا البحث أن هؤلاء الآباء معرضون أكثر للإشعاع عنهم فى حالات الأطباء أو المشتغلين بفروع أخرى فى الطب، وقد أظهرت هذه الدّراسات أن هناك زيادة بسيطة غير أنها لم تكن لها قيمة من الناحية الإحصائية.

كما أن الإدعاءات القائلة أن تساقط الاسترنتيوم الإشعاعى Sr^{90} نتيجة التجارب النووية ربَّما أثر على المواليد وحيويتهم منذ تساقط هذه الإشعاعات فى عام ١٩٤٥ لم تلق أىّ تأييد علمى، وحتى الدّراسات على الحيوانات لم تنجح فى إعطاء أىّ دليل مؤكد من الناحية الوراثيَّة بزيادة نسْبَة الإشعاع فى ولاية كيرالا فى جنوب الهند، مع أن هناك إدعاء بزيادة فى المواليد المُصابين بمرض البله المنغولى.

هذا وقد باءت بالفشل كلّ المحاولات فى إثبات أن هناك زيادة فى الضرر الوراثىّ بزياده الإشعاع، إلا أن هناك بعض الأدلة من أن التعرُّض لأشعَّة أكس قد يزيد الميل لحدوث ظاهرة Non-disjunction، وهذه بالطبع لاتدل على أن الإشعاع لايحدُث ضررا وراثيا فى الإنسان .

وكما رأينا من قبْل ومن التجارب على الكائنات المُختلفة أن الإشعاع المــؤين يُحدث طَفَرات في الغالبية العظمى منها ضار، والنقطة الهامَّة التى يجب الإشـــارة إليها أن الطَفَرات الحادثة فى الإنسان ربَّما تضر بأناس فى أجيال قادمة، وعلـــى ذلك فالضرر يكون ليس مباشراً علينا نحن بقدر ما هو ضار على ابنائنا، للأسف لا نملك الآن دليلا مؤكداً عن مدى الضرر الوراثىّ نتيجة الإشعاع فى الإنسان .

والهيئات الدولية مثل هيئة حماية أطباء الأشعَّة ومنظمـــة الصـــحة العالميـــة واليونسكو قد اهتمت بتعيين ما يُسمَّى بالجرعة القصوى المسموح بها، وبالنسْـبَة للوراثة فان هذه الجرعة أقل بقليل من تلك الّتى تُحدث طَفَرات ضارة فى المجتمع الإنسانى، وقد أوصت هذه الهيئات بأن الجرعة الوراثيَّة لكلّ أفراد المجتمع مـــن جميع مصادر الإشعاع لابد أن لا تزيد عن ٥رم فى فترة مقدارها ٣٠ عاما.

وليس هناك شك فى خطورة التعرُّض للإشعاع المؤين ســـواء مـــن الناحيـــة الوراثيَّة أو غيرها، وعليه فان تعرُّض المَريض لأىّ جرعة من الإشعاع لابد وأن تقيم بمدى حاجة المَريض الفعلية لها، وهل لابد لتعرُّض المَريض إلى هذه الأشعَّة فى سبيل تشخيص المرض أو أن كان بالأمكان الإستغناء عنها.

العوامل الوراثيَّة فى بعض الأمراض المعروفة

إن وراثة الأمراض فى الإنسان من النادر أن تتبع قوانين منـدل البسـيطة، فمثلاً ثبت أن الإصابة بمرض سرطان الثدى وراثيَّة ولكنها تبلغ من التعقيد درجة بحيث يصعب أن نخضعها لقانون مندل الوراثىّ، وربَّما يكـون أصـل المـرض وراثيا يتبع فى وراثتة جينا واحداً أو بضعة جينات وتداخلت معه عوامل البيئـة فعقدت الأمور بالنسبَة لوراثته.

وقد وجد أنَّ قابلية الإصابة بالإلتهاب الرئوى وراثيَّة ولكن قلة مـن هـؤلاء الأشخاص يظهر عليهم المرض بسبب سوء التغذية أو الصحة العامَّة أو التعرَّض للعدوى، وهى عوامل كلها تعد أهم من القابلية للإصابة بالمرض وراثيـا، وفـى حالة قرحة الإثنى عشر فان العوامل الوراثيَّة لها دور هام فى حدوثها والدليل على ذلك أنَّ نسبَة الحالات التى يظهر بها المرض فى الأقارب تكون ضـعف نسـبَة الحالات التى تظهر فى المجتمع العادى، غير أنه من الواضح أن هـذا المـرض يرتبط ارتباطا تاما بالضغط العصبى، ولذا فان الظروف البيئيَّة تكون فـى هـذه الحالة من الأهميَّة بمكان عنها من العوامل الوراثيَّة، وقد يكون صحيحا إذا قلنـا أن الوراثة أو الظروف البيئيَّة قد لا تكون مسئولة مسئولية كاملة عن أىّ مرض ما، وفى غالبية الحالات يكون الاثنان مسئولين عن ظهـور المـرض غيـر أنَّ أحدهما قد يكتسب أهمية أكثر.

وقد يكون مثال تحلل دنشن العضلىDunchenne muscular destrophy المثل الواضح بلا جدال لأهميَّة دور الوراثة فى ظهور هذا المرض دون أن يكون لعامل البيئة أىّ دور يذكر، ومن الناحية الأخرى قد يكون لدينا الأمراض المعدية التى قد تكون سببها العوامل البيئيَّة بكاملها، وبين هاتين الحالتين يقع مرض البول السكرى وأمراض القلب وقرحة المعدة والإثنى عشر وانفصام الشخصية وبعـض أنواع السرطان والشذوذ الوراثىّ أو التشوة الجنينى، حيث يلعب عـاملا الوراثـة

والبيئة دوراً مهما فى ظهورها، وهذه الأمراض هى موضوع هذا الفصل، وبالطبع سنتناول بطريقة بعيدة عن العمق لإظهار دور الوراثة فيها فقط.

وفى المحاولات العديدة لفهم دور الوراثة فى مرض معين فعلى الباحث أن يتبع عدَّة طرق، عليه أن يدرس حالات ظهور المرض بين الأقارب ومُقارنة حالات ظهور المرض فى التوائم المتطابقة ومُقارنة نسبَة ظهور المرض فى الأجناس المُختلفة ودراسة المرض مع بعض العناصر الأخرى مثل فصائل الدمّ، وأخيرا فقد يكون من المفيد دراسة بعض المكونات المَرضيَّة للحالة نفسها فى الأقارب مثل دراسة الدهنيات فى مصل دم الأقارب فى حالة مرضى القلب المعروف Ischaemic heart disease، وربَّما دراسة المرض فى الحيوانات فى حالات الأمراض المعروف أنها تصيب الإنسان والحيوان معاً.

وراثة مرض البول السكرى (Diabetes Mellitus):

هناك نوعان من مرض البول السكرى أحدهما يظهر بدرجة شديدة أو قاسية فى الطفولة أو مرحلة المراهقة، والآخر يظهر بصورة بسيطة مع تقدم السن، وفى النوع الأوَّل يكون العلاج بواسطة حقن الآنسولين والذى يستمر طول العمر، والنوع الثانى البسيط يكتفى باتباع نظام غذائى خاص أو اللجوء الى بعض العقاقير المحفذة على إفراز الآنسولين، و سواء كانت الإصابة بالبول السكرى قبل الحمل أو أثناء الحمل دون علاج فإن الجنين غالبا ما يكون كبير الحجم وكثيراً ما يحدث الإجهاض أو تولد أطفال ذوو أمراض وراثيَّة أو تشوهات خلقية.

والدليل على أن الوراثة تلعب دوراً هاماً فى مرض البول السكرى جاء من دراسة التوائم ومن دراسة نسبَة ظهور المرض فى أقارب العائلة الواحدة، وبالنسبَة لنتائج دراسة التوائم المتطابقة يلزم لنا أن نشير إلى أنَّ كلا التوأمين يعيشا فى الغالب تحت ظروف بيئية واحدة، وعلى سبيل المثال إذا أصيب أحدهما بمرض الحصف Impetigo (وهو مرض جلدى ينشأ عن العدوى بنوع معين من البكتيريا) ففى الغالب سيصاب التوأم الثانى بالمرض مع أن هذا المرض ليس

وراثيا، ويُمكن التغلب على هذه الصعوبة إذا قارنا بين النتائج الّتى تنتج عن التوائم المتطابقة بالّتى تنتج عن التوائم المتشابهة، على أساس أن التوائم المتشابهه تتقاسم مع بعضها بعض الظروف البيئيَّة، والتوائم المتطابقة تتقاسم عــلاوة علـــى ذلـــك العوامل الوراثيَّة، فالتوائم المتشابهة وجه تشابهها مثل التشابه الموجُود بين الإخوة والأخوات من نفس العائلة، وعلى ذلك فإذا كان المرض نتيجة ظروف البيئة فقط فان نسبَة ظهوره ستكون نفسها سواء كانت الدّراسة على التوائم المتطابقة أو على التوائم المتشابهة، أمَّا إذا كانت الصّفة وراثيَّة فان نتيجة الدّراسة ستكون مرتفعـــة فى حالة التوائم المتطابقة عنها فى المتشابهة.

وقد يبدو أن ذلك ليس من السهل الحكم عليها، إذ أن أنواع التوائم سواء كانت متطابقة أو متشابهة تعيش تحت ظروف بيئية واحدة، ولذا قد يكون من الأصوب أن ندرس ونقارن بين حالات توائم متطابقة تربوا وعاشوا فى بيئات مُختلفة، فإذا كانت الصّفة وراثيَّة ستظهر فيهما حتى إذا عاش الاثنان بعيدين عـــن بعضـــهما، وبالطبع فان مثل هذه الحالات تعتبر نادرة لأنَّ التوائم غالباً ماتعيش مع بعضـــها، غير أن هناك القليل من البحوث الّتى تناولت توائم متطابقة عاشـــت وترعرعـــت بعيدة عن بعضها، وقد وجد أنهم مازالوا يحتفظون بنفس الطّول وان كانت أوزانهم مُختلفة، الأمر الذى يجعلنا نعتقد أن الطّول محكوم بعوامل وراثيَّة أكثر من الوزن.

ويقال أن هذين التوأمين منسجمان concordant إذا ظهرت بهما صفة ما أو لم تظهر بكليهما، وتستعمل لفظة غير منسجمين discordant إذا أصيب أحدهما دون الآخر.

وفى حالة مرض البول السكرى فقد بينت دراسة متوسعة أن ٦٥% من التوائم المتطابقة منسجمين بالنسبَة للإصابة بالمرض فى حين أنَّ ٢٠% فقط من التـــوائم المتشابهة كانوا منسجمين، والوقت الذى تمت فيه الدّراسة لم تكن فيه كل الحالات قد أنهت حياتها بعد، وربَّما كانت هذه النسب أعلى إذا كانت التوائم قـــد عاشـــت حياتها كاملة، وعلى كلّ فان النتائج المبينة أعلاه تدل دلالـــة واضـــحة علـــى أن مرض البول السكرى مرض وراثى، كما أن البيئة تلعب دَوْرها فيه كذلك، كمـــا

تدل الحالات الّتى كانت التوائم فيها غير منسجمة بالنسْبَة للإصابة بهذا المـــرض، وللأسف ليس هناك دراسة خاصة بالتوائم المتطابقة للذين عاشوا بعيدا عن بعض.

ان الإصابة بين الأقارب تفوق ١٥ مرَّة نسبتها فى المجتمع العادى، أمَّا فـــى حالة تشخيص المرض فى سن السبعين أو مافوق فان النسْبَة قلت حتّى وصلت إلى ١,٥ مرَّة فقط لظهور مرض البول السكرى بين الأقارب، ممّـــا يـــدل علـــى أن الوراثة تلعب دوراً هاماً فى المرض الذى يصيب صغار السن، أمَّا كبـــار الســـن فظهور المرض يكون نتيجة لظروف بيئية قد تكـــون مـــثلاً الـــنهم فـــى تنـــاول المأكولات.

وقد عالج بعض الوراثيين الموضوع من ناحية أخرى، فافترضوا أن المرض يتبع فى وراثة جين واحد متنح (d)، وعلى ذلك فالشخص المُصاب لابد وان يكون تركيبه الجينىّ (dd) آتيا من أبوين صحيحين تركيبهما الجينىّ Dd، وعلى ذلـــك فان من المتوقع أن تكون نسْبَة الأطفال المُصابين بالمرض هى ٢٥%، وإذا كـــان أحد الأبوين مُصابا بمرض البول السكرى والآخر حاملا للمـــرض فقـــط، فـــان الأطفال لابد وان تكون نسْبَة إصابتهم ٥٠% على أساس التركيب الجينىّ للوالدين dd x Dd، وأخيرا فإن كان كلا الوالدين مُصابين بالمرض فلابد وان يكون كـــل أطفالهم مُصابين، بمعنى أن النسب فى جميع هذه الحالات تكون ١: ٢: ٤، وقـــد حصل شتينبرج Steinberg على نسب تقارب هذه النسب على أساس فـــرض أن مرض البول السكرى يظهر نتيجة وجُود جين متنح، وعليه فلا بد أن تكون نسْبَة انتشار هذا الجين ٥% فى المجتمع العادى ، غير أن الدّراسات الميدانية بينت أن نسْبَة ظهور مرض البول السكرى تقدر بـــ ١% من حالات يظهر فيها المـــرض إكلينيكيا، بمعنى أن نسْبَة ظهور تأثير هذا الجين المُتنحّى هـــى ٢٠% فقـــط فـــى حالات يفترض أن يكون تركيبها الوراثىّ متشابهة اللاقحة لجين المـــرض (dd)، وقد ذهب بعض الوراثيين الذين قبلوا بفكرة أن مرض البول السكرى مُرتبَط بجين واحد متنح إلى القول بأن الحالات الّتى يظهر فيها المرض مبكرا فى سن الطفولة هى الحالات الّتى تكون متشابهة اللاقحة dd، وفى حالة ظهور المرض فى ســـن متقدمة فمعنى ذلك أن هؤلاء الأفراد هم متباينو اللاقحة بالنسْبَة لهـــذا الجـــين أىّ

Dd، وان كان هذا الرأى لا يوافق عليه الكثيرين على اعتبار أن ظُهور المرض فى سن متقدمة هو نتيجة للظروف البيئيَّة فقط.

هذا ولو أن بعض الوراثيين يعتقدون أن وراثة مرض البول السكرى نتيجـة لجين واحد إلا أن العديد من العُلماء يعتقدون أو وراثة مرض البول السكرى تتبع عدَّة جينات وليس جينا واحد، ويستدلون على ذلك بأنَّ نسْبَة حدوث المرض فـى الأباء والأطفال تقارب نسْبَة حدوثها فى الأقارب، وهذا يعكس صـورة مغـايرة للمتوقع لو كانت وراثة المرض تتبع جينا واحدا ومنحنى واحدا، وثانيا ليس هناك خطّ قاطع بين نسْبَة السكر فى الدمّ بعد تناول كمية محددة من الجلوكوز لأقارب مرضى البول السكرى أو لأفراد عاديين بغرض المُقَارنة، ففى كلا المجمـوعتيْن توزيع مُستمرّ من القيمة العادية إلى القيمة غير العادية دون إشارة أو دليل لوجُود منحنيين بارتفاعين Bimodality والتى نتوقع دائما إن كان سبب المرض جينـا واحدا، وتشير الدلائل المشتقة من انتشار مرض البـول السـكرى بـين أقـارب المرضى أن وراثته لابد وان تكون معتمدة على أكثر من جين وارثى.

وهناك مجال نشط من البحوث يجرى لإيجاد وسيلة لاكتشـاف الأشـخاص المهيئين وراثيا للإصابة بمرض البول السكرى قَبْل ظُهور المرض لـديْهم، وقـد يكون ذلك مفيدا ووسيلة لمنع ظهور المرض، وقد أظهرت بعض البحوث فى هذا المجال أن هذه الفئة ربَّما تحتوى أمصالهم على نسْبَة عالية ممّا يُسمَّى بمضـادات الأجسام Islet cell antibodies والتى ربَّما تكون وسيلة نافعة لاكتشاف مرض السكر قَبْل وقوعه.

ارتفاع ضغط الدمّ:

هناك نوعان من مرض ارتفاع ضغط الدمّ، أحدهما يبدأ فى سن مبكرة مـن سن الشباب ويُسمَّى بضغط الدمّ الأساسى ويكون الثانى نتيجة لاضطراب فى الكلية أوبعض الغدد الصماء، وهو نادر الحدوث ويُسمَّى بضغط الدمّ الثانوى.

ضغط الدمّ الأساسى: وهو ما سنتناوله بالبحث والمناقشة، من المسلم بـه أن

ضغط الدمّ الأساسى له أصل وراثى طبقا للدراسات الّتى أجريت علـــى التـــوائم، ووجُود انسجام عال فى نسْبَة مرض ارتفاع ضغط الدمّ فى التوائم المتطابقة، غير أن المختصين يختلفون فى تحديد السبب الوراثىّ للمـــرض، وهنـــاك مدرســـتان متضادتان.

المدرسة الأولى: يعتقد أصحابها بأن ارتفاع ضغط الدمّ بـــين الأفـــراد فـــى المجتمع يمثل نهاية قصوى بين الأفراد تماماً مثل العمالقـــة فـــى الطـــول بـــين الأشخاص، بمعنى أن زيادة ضغط الدمّ هى سبب تفاعل العديـــد مـــن الجينـــات، ويعتمد أصحاب هذا الرأىّ على أنه إذا أجريت قياسات لضغط الـــدمّ لمجموعـــة كبيرة وكافية من الناس فان النتائج تكون موزعة توزيعا عاديا دون الوصول إلى المنحنى المزدوج كدليل على وجُود جين واحد يتحكم فى وراثة هذه الصفّة، كمـــا أنهم يدافعون عن هذا الرأي بأن ارتفاع ضغط الدمّ هو نتيجة لعوامـــل مرضـــية كثيرة، ومن المعقول جداً أن تكون كلّ هذه العوامل محكومـــة بعوامـــل وراثيّـــة مُختلفة وليس بعامل واحد.

المدرسة الثانية: ويعتقد أصحابها أن ارتفاع ضغط الدمّ الأساسى هو نتيجـــة لجين واحد سائد، وقد بين بلات Platt فى دراسة اختار لها ٢٥٢ قريب لمرضى ضغط الدمّ من بين أعمار ٤٥-٦٠ سنة (حتى يبتعد عن ضغط الـــدمّ الثـــانوى)، وتوصل إلى منحنى مزدوج أحدهما يبلغ نهايته القصوى عند ضغط الدمّ ١٣٠ مم زئبق والآخر عند ضغط الدمّ ١٦٠ مم زئبق أىّ أن ضغط الدمّ يتحكم فى وراثته جين واحد، فان كان فى الصورة السّائدة يصل الضغط إلى ١٦٠ مم زئبق ، وان كان فى الصورة المتنحية تكون قيمته ١٣٠مم زئبق، وقد قدم موريس ومـــوريس Morrison & Morris أدلة تقوى هذا الإدعاء، فقد وجداً أن ضغط الـــدمّ فـــى ٣٠٢ من سائقى الباصات الأصحاء فى لندن الذين تتراوح أعمّارهم بين ٤٥-٦٠ سنة موزعة توزيعا عاديا، ولما كان ضغط الدمّ الأساسى – وخاصة إذا لم يعـــالج – يؤدّى إلى الوفاة فى متوسط العمر فقد قسّم العالمان الآبـــاء لمجمـــوعتهم إلـــى مجموعتيْن؛ مجموعة ماتت عند سن ٤٠-٦٤ سنة ومجموعة عاشت إلى ما بعـــد ٦٥ سنة، وعلى أساس هذا التقسيم وجد أن مجموعة سائقى الباصات الذين عاش

أباؤهم إلى سن ٦٥ سنة وما فوق، كان ضغط دمهم موزعا توزيعا عاديا، أمَّا المجموعة الأخرى لسائقى الباصات الذين مات آباؤهم فى سن متوسطة فان قياسات ضغط دمهم تكون كمنحنيين قمته الأولى عند ضغط الدمّ ١٤٠ والقمة الثانية عند ضغط الدمّ ١٧٥، وفى هده المجموعة يزداد ضغط الدمّ بازدياد العمر.

وقد يكون الجدل بين أصحاب هاتين المدرستين حول تفسير المنحنيات الّتى يحصل عليها الباحثون فى هذا المجال، وأن المنحنى المزدوج ما هو إلا نتيجة لشذوذ واختلافات تحدُث بصورة عادية فى المجتمعات تماماً مثل صفة الطول، وإذا أخذنا مجموعات صغيرة وتناولناها بالبحث، فقد يظهر بعض المنحنيات الجانبية، وعندما عملت دراسة على عدد كبير جداً أثناء الحرب العالمية الثانية تناولت ٩١,١٦٣ شخصا فان منحنى الإنتشار لم يظهر أىّ شذوذ أو تعرجات، وعلى كلّ فان الاعتقاد السّائد هو أن زيادة ضغط الدمّ نتيجة لتفاعل عدد من الجينات.

تصلب شرايين القلب أو الجلطة:

Cardiac atherosclerosis infacrction .

إن تصلب الشرايين، وضيق الشرايين التاجية يؤدّى إلى الجلطة الدمّوية الحادة بسبب ترسب الدهنيات على جُدر الأوعية الدمّوية، وهى جزء من تقدم السن الطبيعىّ، غير أنّ هذه الظاهرة يُمكن أن تحدُث فى العقد الثالث إلى الخامس من العمر مسببةً الموت، وهناك نوع من الجلطات القلبية ينتج عن زيادة فى إفراز الكولسترول فى الدمّ، وهو مرض وراثى يُسمَّى Hyper-cholesterolaemia يسببه جين واحد سائد موجُود على الكروموسومات المتشابهة، ويعتقد أن واحدا من كلّ ٥٠٠ شخص فى المجتمع العادى يحمل هذا الجين، وأن من بين كلّ ٢٠ مريضا بالجلطة أو تصلب شرايين القلب يوجد مريض واحد يحمل هذا الجين على الأقل فى الصورة متباينة اللاقحة.

وهناك حالات أخرى لا تورث بطريقة بسيطة وتكون مرتبطة ارتباطاً وثيقاً

بأمراض أخرى مثل السكرى ، وتشير الإحصائيات إلى أن مُعظم هذه الحالات تتبع فى وراثتها أكثر من جين واحد وأن نسْبَة وراثتها ٦٥%، وتزداد المخاطرة فى حالة زواج الأقارب من الدرجة الأولى بشخص مُصاب بالمرض إلى ٦ مرات عن نسْبَة حدوث المرض فى المجتمع العادى حيث تكون النسْبَة مع بدء المرض قبْل ٦٥سنة من العمر؛ ١٥: ١٠٠٠ فى الذكور و ١٠: ١٠٠٠ فى الإناث.

قرحة المعدة Peptic ulcer:

هناك نوعان من القرحة؛ قرحة تصيب المعدة وأخرى تصيب الإثنى عشر، والتشخيص والتفريق بينهما لا يكون إلا عن طريق استخدام المنظار، ولهذا السبب وللتيسير سوف لا نميز بين النوعين مع أن التمييز بينهما مهم إذ أن سبب تكْوين كل نوع مختلف عن الآخر، فبينما تنتشر قرحة المعدة فى الطبقات الدنيا من عامة الناس تنتشر قرحة الإثنى عشر فى الطبقات الرّاقية، ممّا يدل على أن اختلاف البيئة وظروفها له دخل فى انتشار نوع عن الآخر، غير أن الأبحاث الّتى أجريت على الأقارب والتوائم ودراسات فصائل الدمّ تدل على أن للقرحة أساس وراثى.

وقد بين دول Doll وزملاؤه أن القرحة بنوعيها تنتشر عند زواج الأقارب من الدرجة الأولى بنسْبَة مضاعفة عنها فى زواج الأباعد، وقد يقول قائل أن الأقارب يكونون مرتبطين بظروف بيئية واحدة، ولك النتائج الّتى توصل إليها حديثاً بالنسْبَة للتوائم ربّما تلقى بعض الضوء على هذا الموضوع، فمن بين ٢٥ توأماً متطابقاً اختيروا لأن أحدهما مُصاب بالقرحة وجد أن التوأم الآخر مُصاب فى ١٢ حالة، مع أن فى حالة التوائم المتشابهة كانت ١٠ حالات فقط مُصابة من بين ٤٦ توأماً، بمعنى آخر أن درجة الإنسجام فى حالة التوائم المتطابقة كانت ضعف درجة الإنسجام فى حالة التوائم المتشابهة ممّا يدل على وجُود العوامل الوراثيَّة لهذا المرض، ومن ناحية أخرى فإن وجُود حوالى ٤٠% من التوائم المتطابقة لم يصابوا بالمرض عندما أصيب الطرف الآخر يدل على أن العوامل البيئيَّة تلعب هى الأخرى دوراً فى ظهور المرض.

انفصام الشَّخصية Schizophrenia:

انفصام الشَّخصية مرض نفسى يصيب الإنسان فى مراحل نموه الأولى، وتتميز بتغيُّرات شخصية وتغيُّرات نفسية وبعد عن الواقع مصحوبا بالهلوسة، وهو من الأمراض النفسية الأساسية الَّتى تصيب الإنسان بنسْبَة ١-٢% فى المجتمع العادى، ويُوجد فى الوقت الحاضر أكثر من ٨٠,٠٠٠ مريض بانفصام الشَّخصية فى المصحات النفسية فى انجلترا وحدها.

ويوافق كلّ الوراثيين على أن مرض انفصام الشَّخصية له أصل وراثى، ويحرص العلماء على التفريق بين المَريض المُصاب بانفصام الشَّخصية والأشخاص الذين يميلون لانفصام الشَّخصية والذين يطلق عليهم Schizoid وهم أقارب المريض الذين تبدو عليهم بعض الأعراض، ومن الصعب التفرقة بين الشَّخص العادى والشَّخص ذى الميول الشيزوفرونية، وللسهولة يُمكن اعتبار الشَّخص Schizoid عندما يكون لديْه أساسيات وصفات انفصام الشَّخصية ولكن بصورة مخففة، وقد قدر عدد المُصابين بانفصام الشَّخصية أو الذين لديْهم ميول بانفصام الشَّخصية بحوالى ٤% من المجموع العام.

وانفصام الشَّخصية يورث عن طريق جين سائد موجُود على الكروموسومات المتشابهة ودرجة ظُهوره عالية جداً، والفكرة القائلة بأنَّ مرض انفصام الشخصية وشبيه انفصام الشَّخصية يورَّثان عن طريق جين واحد سائد ناتجة عن أنَّ أعراض كلتا الحالتين واحدة و أنَّ كليهما لهما نفس النسْبَة فى التوائم وزواج الأقارب، وإذا أخذنا كلتا الحالتين فى الاعتبار فإن نسْبَة المُصابين من زواج أقارب الدرجة الأولى ستتمشى مع النظريَّة القائلة بوجوب وراثة المرض عن طريق جين سائد موجُود على الكروموسومات المتشابهة حيث أنَّ ٥٠% من زواج الأقارب من الدرجة الأولى مُصابون، و٧٥% من الأولاد الناتجين عن زوجين مريضين يكونون كذلك مُصابين، غير أن نسْبَة الإصابة فى الأقارب ذوى الصلة البعيدة لا تتوافق مع نظرية السِّيادة توافقا كاملا، إذ أنَّ ارتفاع الإصابة بمرض انفصام الشَّخصية فى المجتمع معناه أنه إذا كانت الحالة سببها جين واحد فانَّ نسْبَة

الطَفَرات يجب أن تكون عالية (وهذا ليس من المحتمل) أو أن تكون حالة متباينة اللاقحة (وهذا من الممكن).

ومرض انفصام الشَّخصية يكون مرتبطا ببعض الصِّفات المعقــدة الأخــرى كبناء الجسم والذكاء، وكثيرٍ من الباحثين يعتقدون أن الظُروف البيئيَّة تلعب دوراً هاماً فى ظُهور انفصام الشَّخصية، ولعل كثرة انتشار المرض بين الأقارب يكون من تأثير البيئة الواحدة، ويعتقد بعــض الباحثيــن أن هذا المرض يرجع إلى عدَّة عوامل وراثيَّة وليس عاملا واحدا، وان نسبَة توريثه تصل إلى ٨٥%، غير أنـــه طبعا لا يُمكن التحديد على وجه اليقين ما إذا كان انفصام الشخصية يتبع عاملا أو عوامل وراثيَّة، وربَّما يكون فى استطاعتنا قريبا بناءً على أبحاث تجــرى علـــى التفاعل الكيميائى الحيوى فى أجسام الأشخاص المُصابين وأقاربهم تحديد العوامل الوراثيَّة الَّتى تتحكم فى ظُهور هذا المرض.

السرطان:

يتكون الورم الخبيث من مجموعة من الخلايا الشاذَّة ذات النموّ الغير محــدود والذى لا يمكن السيطرة عليه، وكثيراً ما يكون نمواً غير منظم، ويغــزو الــورم الخبيث الأنسجة المحيطة به، وفى المراحل الأخيرة ينتشر فى جميع أجزاء الجسم، وفى بعض أنواع السرطانات يبدوأنَّ السبب هو جين أو جينـــات، وفـــى بعــض الأنواع الأخرى يبدو أنَّ البيئة وعواملها هى السبب الرئيسى أو الأولى، وهنـــاك حالة نادرة من السرطان فى الإنسان تصيب الأمعاء حيث تظهر فى فجوة الأمعاء الغليظة بروزات عديدة Polyposis coli، ثم تتحول هذه البروزات إلـــى نمـــو سرطانى، وفى ٩٠% من الحالات المُصابة إذا تركت بدون علاج تكـــون ســـبباً لموت المَريض، وهذا المرض المسمى بـــ Polyposis coli معروف أنه مورث بصورة سائدة وغير مُرتبَط بالجنس، وعلى ذلك فسبب هذا النوع من الســـرطان وراثى، وهناك الكثير من الأمراض السرطانيَّة معروف سببها الـــوارثى، فمـــثلا مرض Von Recklinghausens disease يتحكم فى وراثته جين سائد، ويحدُث فيه تورم فى الجهاز العصبى المركزى والطرفى، وكذلك مـــرض Xerodema

Pigmentosum الذى تتكوّن فيه أورام خبيثة على الجلد المعرض للضوء، وفى بعض الحالات هناك أمراض سائدة كمرض Retinoblastoma وتحـدُث فيـه أورام خبيثة فى شبكية العين.

ولكن يجدر بنا أن نذكر أن هناك العديد من حالات السرطان يلعـب العامـل البيئى الدور الأساسى فيها وليس للعامل الوراثىّ أىّ دور فـى حـدوثها، وهـذا صحيح بالنسبَة للسرطانات الصناعية والّتى تحدُث من تعـرُّض الإنسـان لمـواد كيميائية سرطانيَّة، وهناك الأمثلة العديدة منها سرطان الجلد الذى يصاب به عمَّال مصانع القطران، وسرطان المثانة الذى يصيب العاملين فى مصانع مادَّة الآنلـين Aniline، وسرطان الكبد لعمَّال مصانع مادَّة Polyvinyl chloride، وسرطان الرئة لعمَّال مصانع الأسبستوس، وفى جميع هذه الحالات يبدو أن الخلايا تتحـول إلى خلايا سرطانيَّة بتغيُّر يحدُث فى تفاعلاتها الحيويَّة نتيجة لتأثير العوامل البيئيَّة على الجينات المنظمة لهذه التفاعلات الحيويَّة فى نواة الخليَّة.

وقد يبدو أن التمييز بين دور الوراثة ودور البيئة فى ظُهور أنواع السـرطان مفيد ولكن ليس هناك خطّ قاطع لذلك، فهناك بعض أنواع السرطان منتشرة فـى بعض الأجناس وهذا معناه أن هناك سبباً وراثيا، فمثلاً سرطان الجلد فى استراليا ينتشر بين السكان المنحدرين من أصل أوروبى عن السكان الأصـليين للقـارة، والسبب فى ذلك أن جلد السكان الأصليين به من مادَّة الميلانين ما يكفيهم للحماية من تأثير الأشعَّة فوق البنفسجية، وعليه فان انتشار سرطان الجلد فى الأستراليين يعتمد فى جزء منه على العامل الوراثىّ وفى الجزء الآخر على العامـل البيئـى، ومع ذلك فان إختلاف الجنس ليس معناه أن اختلاف العامل الوراثىّ هو السـبب، فمثلاً سرطان القضيب نادر جداً فى اليهود ربَّما لأسباب وراثية ولكنه أيضاً نادر فى الشعوب الّتى تنتشر فيها عادة الختان سواء كانت هذه الشعوب يهودية أو غير ذلك، وحتى سرطان عنق الرحم فى النساء مُرتبَط بظاهرة ختان الذكور عمليـا، لأن المادَّة الدهنية الّتى تتجمَّع تحت جلد الجزء الطرفى من القضيب فى الـذكور الذين لم تجر لهم عمليَّة الختان هى مادَّة سرطانيَّة.

وسرطان الثدى ينتشر بين الأوروبيات بدرجة تزيد ستة أضعاف انتشاره بين اليابانيات، وهذا يبدو حقيقة كاختلاف فى الأجناس بمعنى أن سببه تركيب وراثى معين، غير أنه قد يكون كذلك بسبب بيئى نتيجة الاختلاف فى عادات الرضـــاعة والخصوبة.

وفى مُعظم أنواع السرطان التى يصيب الإنسان ليس هناك خطّ قاطع بـــين عوامل الوراثة وعوامل البيئة، وربَّما تصل الأبحاث فى المستقبَل إلى نتيجـــة أن السرطان مرض تسببه مواد سرطانيَّة مُعيَّنة وان الوراثة تلعب دوراً بسيطا فـــى حدوثه، وربَّما أنواع أخرى من السرطان تلعب الوراثة فيهـــا دوراً هامـــاً ولكـــن الوراثة ليست هى السبب الأوَّل والأخير في حدوث المرض، وســـرطان المعـــدة والثدى قد يكون من هذا النوع، والشواهد التى تدل على ذلك هى أربـــع: درجـــة انتشار المرض فى الأقارب والتوائم المتطابقة والدِّراسات علـــى فصـــائل الـــدمّ والتجارب المخبرية على الحيوانات، وتدل الدِّراسات على الأقارب والتوائم أنـــه ليس لديْهم ميول زائدة للسرطانات عموما ولكن قد تكون هناك علاقة لأنواع مـــن السرطانات المحدودة.

الوراثة والطبيب

Genetics and Consultant

بعد هذا التقدم الهائل فى الطب والجراحة فإن كثيراً من الأمراض المعدية الناتجة عن نقص فى التغذية قد أصبح من الميسور علاجها، وعلى ذلك فإن الأمراض البيئية قد حلت محلها أمراض تلعب الوراثة الدور الأساسى إن لم يكن كلّ الدور فى ظهورها، فبين كلّ عشرين طفلاً يدخلون المستشفيات هناك طفل يعانى من مرض وراثى، وتكون الوراثة سبباً فى موت طفل من كلّ عشرة أطفال يتوفون فى المستشفيات، أما بالنسْبَة للبالغين فإن واحد من بين١٠٠ مريض فى داخل المستشفيات يعانون من مرض وراثى نتيجة لشذوذ كروموسومى أو عامل وراثى، ومعنى ذلك أن الإصابة بمثل هذه الأمراض إما أنها لا تسمح بحياة الأشخاص المُصابين بها والبقاء حتى سن البلوغ أو أن تأثير المرض الوراثىّ بسيط بحيث لا يكون هناك داع لدخولهم المستشفيات.

وقد حدث نوع من التغيير بالنسْبَة لعمل الطبيب والمشاكل الّتى يقابلها فى عيادته، فإن أمراض الوراثة، فالعيوب الخلقية والشذوذ فى التكوين الجنسىّ وتعدد حالات الإجهاض وتحديد الأبوة وظهور أمراض وراثيَّة فى العائلة أصبحت من الأمور الّتى يقابلها الطبيب فى عمله اليومى، وهناك الآن الكثير من المراكز الوراثيَّة الّتى تتناول على وجه الخصوص هذه المشكلات السابق ذكرها. وبالطبع بعض هذه المشاكل تتعلق بزواج الأقارب والزواج المتأخر.

الاستشارة الوراثيَّة:

المستشار الوراثىّ يقابل زوجين فى حاجة إلى النُصح ويهتم بأمور ثلاثة:

أولا: تشخيص طبى واضح معتمدا على الفحوصات المعملية.

ثانيا: مناقشة التوقعات وفائدة كلّ احتمال للعلاج.

ثالثا: قرار مدى خطورة معاودة ظُهور المرض، شارحا عوارض المــرض ومبعدا شعور الذنب أو الإثم من أحد الزوجين، فعمل المستشار الوراثىّ ليس فقط حساب نسْبَة ظُهور المرض ولكن عليه كذلك مهمة تسهيل وصول الزوجين إلــى قرار.

الاحتمالات الحسابية:

يُمكن تقسيم الأمراض الوراثيَّة إلى قسمين:

- **نوع بسيط** ويكون المسئول فيه عن المرض جين واحد سواء كان سائدا أو متنحيا وسواء كان موقعه على الكروموسومات المتشابهة أو الجنسيَّة ومُعظم هذه الأمراض نادرة الحدوث.

- أمَّا **النوع الثانى** فليس هناك شك في أن الوراثة تلعب دوراً مهما فى نشأته، ولكنها ليست موروثة بالطريقة البسيطة الّتى ذكرت فى النوع البسيط، وحســاب فرصة معاودة المرض يأتى عن طريق حساب عدد مرات ظهور المــرض فــى الأقارب للشخص المُصاب، ونسْبَة ظُهور المرض فى الحالة الأولى تكون عالية بينما فى النوع الثانى تكون منخفضة.

وفى الحالات المَرضيَّة الّتى تتبع فى وراثتها قانون مندل الأوّل لابد من ذكر أن الاحتمالات ليس لها ذاكرة، فمثلاً إذا كان كلا الوالدين متباين اللاقحة بالنسْـبَة لجين مرض متنح يتبع قانون مندل الأوّل فإن الفرصة لظُهور طفل مُصاب هــى ١ : ٤ بصرف النظر عمَّا إذا كان الطفل المُصاب قد ولد أو لم يولد بعد.

وعندما نناقش الاحتمالات بالنسْبَة لأىّ شخص فإننا نعتمــد علــى معرفتنــا لتاريخ عائلة هذا الشخص وعلى احتمالات ظُهور المرض مسبقا، غير أننا يجــب أن نأخذ فى الاعتبار ما يُسمَّى بالاحتمالات الناشئة وليس فقط **الاحتمالات المسبقة**،

الاحتمالات الناشئة ترتكز على عدة معطيات من أهمها؛ هل الشخص مصاب فعلاً أم أنه مجرد حامل للمرض؟ هل الأولاد أصحاء أم مُصابون؟ ماهى نتيجة التحاليل الطبيَّة؟ وما هى السن التى أصيب فيها هذا الشخص؟ ومن معرفتنا للاحتمالات المسبقة والاحتمالات الناشئة أو الفعلية يُمكننا حساب **الاحتمالات المتحدة**، وهى نتيجة حسابات كلا الاحتمالين المسبقة والناشئة، وأخيرا **الاحتمالات المُرتبطة** وهى نتيجة قسمة الاحتمالات المتحدة لكون أحد الأشخاص يظهر مُصابا على الاحتمالات المتحدة لكون أحد الأشخاص لا يظهر مُصابا مضافا إليها قيمة الاحتمالات المتحدة لكون الشخص مُصابا، وتعرف هذه الطريقة باسم أوّل عالم أدخلها فى الحساب(Bayes)، هذا وان كانت لم تستعمل فى ذلك الوقت (١٧٦٣) فى حل المشاكل الوراثيَّة.

الإستشارات الوراثيَّة في حالات الأمراض النادرة:

(١) الأمراض الوراثيَّة السَّائدة وغير المُرتبطة بالجنس:

عندما يكون الشَّخص مُصابا بمرض وراثى وتركيبه الوراثىّ متباين اللاقحة فإن الفرصة فى أن يكون أحد أطفاله مُصابا بنفس المرض هى ١ إلى ٢، فإذا افترضنا أن **الجين المسبب له قوة الظُهور** الكامل فإن الأولاد الأصحاء لايُمكن إلا أن يكونوا أصحاء تماماً خالين من جين المرض، بمعنى أنه لا يُمكن أن يكونوا متشابهى اللاقحة وعليه فإن أولادهم كذلك سيكونون أصحاء تماما.

وفى بعض الأمراض الوراثيَّة للأسف فإن **الجين المسبب لا تكون له قوة الظُهور** فى بعض الأشخاص الذين يظهرون بكامل صحتهم مع أنهم يحملون جين المرض، وعليه فإنه يلزم لهؤلاء الأشخاص فحص طبىّ دقيق إذ ربَّما يكون الشَّخص المعروف لأقاربه بأنه سليم قد يحمل بعض شواهد أو أعراض المرض، وحتى مع الفَحْص الطبى الدَّقيق فقد لا يُظهر الشَّخص أياً من الأعراض مع أنه معروف أنه يحمل جين المرض نظراً لانه مولود لأب مُصاب وله هو نفسه أحد الأولاد المُصابين بالمرض، وحتى فى الحالات التى تظهر فيها أعراض المرض

بصورة مخففة جداً تكون الاستشارة الوراثيَّة من الصعوبة بمكان.

بعض الأمراض الوراثيَّة السَّائدة وغير المُرتبطة بالجنس تكون لهـا صـفة **التوقعات** Anticipation وهى صفة ظهور المرض فى الأولاد فى سن مبكـرة عنها فى الآباء، وبما أن سرعة ظهور المرض تكون مصحوبة بشـدة أعـراض المرض ممّا يعنى أن انتقال المرض من جيل لآخر يزيد فى خطورته.

(٢) الأمراض الوراثيَّة المتنحية وغير المُرتبطة بالجنس:

فى حالة المرض المُتَنحِّى غير المُرتبَط بالجنس فإن الولد المُصاب لابـد أن يكون نتاج والدين متباينى اللاقحة لجين هذا المرض، وهناك احتمال قائم فـى أن يكون أحد الوالدين متباين اللاقحة واللاقحة الناتجة من الأب الثانى تعرَّضت لتغيير طفرى لجين هذا المرض (نادر الحدوث)، وفى حالة مرض الفنيـل كبتونيوريـا يكون هذا الاحتمال أقل بـ ٥٠٠ مرَّة عنه أن كان الوالدان متباينى اللاقحة لجين هذا المرض، ومادام الوالدان متباينى اللاقحة فإن فرصة ظهـور المـرض فـى الأولاد هى ١ : ٤، وبما أن مُعظم العائلات صغيرة العدد الآن فإن ظهور مرض متنح يكون مفاجئا لأول مرَّة أو فى صورة حالات منعزلة، ومن المألوف أن يكون فى العائلة شخص واحد مُصاب بمرض ما، واحتمال أن يكون الأقارب متبـاينى اللاقحة واحتمال إصابة الأبناء هى محصلة الاحتمالات أن يكون الوالدان حاملين للمرض مضروبا فى ١/٤، وعليه فإن احتمال أن يكـون أحـد الأقـارب غيـر المُصابين حاملا لجين المرض هو ٢/٣، وإذا كان الاحتمال لكون ابن عم معـين حاملا لجين المرض هو ١/٤، وإذا تزوج أولاد العمومة من بعضهما البعض فإن احتمال ظهور طفل لهما مُصاب هو ٢/٣ x ١/٤ x ١/٤ = ١/٢٤ وبالمثـل إذا تزوج قريب غير مُصاب حامل للمرض شخصا غير قريب له فإن فرصـة ولادة طفل مُصاب هى ٢/٣ x ١/٤ (درجة انتشار حاملى الجين فى المجتمع).

(٣) الأمراض الوراثيَّة المُرتبطة بالكروموسوم X:

فى حالات الأمراض الوراثيَّة المُرتبطة بالكروموسوم X والَّتى يكـون فيهـا

الذَّكر مُصابا فغالباً ما يكون هذا الذَّكر عقيما أو لا يعيش حتى سن الزاوج، وفي جميع هذه الحالات ينتقل المرض عن طريق **الأنثى السليمة الحاملة لجين المرض**، والأم الحامل لجين المرض تنقله لنصف بناتها اللاتى يكن فى هذه الحالة حاملات للمرض، ولنصف أولادها الذين يكونون مُصابين بالمرض.

وإذا ولدت أم طفلا واحدا مُصابا فقد يكون ذلك نتيجة لطَفْرة جديدة، وبما أنه من غير المحتمل أن تتكرر الطَفْرة مرَّة ثانية فإن أولادها بعد ذلك سيكونون فى غالبية الأمر أصحاء، ومع أنه هناك الآن طرق تمكننا من التعرف على الأشخاص حاملى جين مرض مُرتبَط بالكروموسوم X لكن للأسف لا يُمكن التأكيد بأن هذه الأنثى غير حاملة لجين المرض وذلك بسبب ظاهرة خمول أحد الكروموسومات X.

والحقيقة تؤكد أن بعض الأمراض المُرتبطة بالكروموسوم X جزء منها فقط هو الذى يُمكن التعرف عليه، وحتى اجراء بعض التحليلات الخاصة تجعل من الصعب الحكم على الشخص إن كان حاملا للمرض من عدمه خاصة إذا كانت نتيجة هذه التحليلات سلبية، وفى حالة وجُود مرض مُرتبَط بالكروموسوم X مثل مرض تحلل العضلات المسمى Duschen muscular dystrphy فإن الاحتمال المسبق فى كون امرأة حاملة لهذا المرض نتيجة لطَفْرة جديدة ورثت فى الحيوان المنوى الناتج عن أبيها أو البويضة الآتية من أمها تكون ٢، وحيث µ1 تساوى نسْبَة حدوث الطَفْرة فى جين المرض، وهى فى هذه الحالة تساوى ٧ x ١٠^{-٥}، والاحتمال أن تكون قد ورثت هذه الطَفْرة عن طريق أمها هى كذلك µ٢ وعلى ذلك فإن نسْبَة احتمال أن تكون هى حاملة للمرض µ٤ وان تكون غير حاملة للمرض (١-µ٤) وهى تساوى تقريباً واحدا صحيحا، يُمكن أن يقسم الاحتمال الناشئ إلى وراثى واحتمال لنتيجة التحليلات، والاحتمال الوراثىّ لان يتكون لها طفل مُصاب وطفل عادى هو (١/٢)٢ فى حالة كونها حاملة لجين المرض ومساويا لنسْبَة حدوث الطَفْرة العادى إذا كانت ليست حاملة له، ويحسب الاحتمال الناتج من نتيجة التحليلات من معرفة مدى انتشار نتائج التحليلات فى مجموعة الأشخاص العاديين وحاملات معروفات للمرض، فإذا كانت نتيجة تحليل مصل

الدمّ لإنزيم Creatine Kinase هو ٢٥ وحدة فإن احتمال أنهـــا غيـــر حاملـــة للمرض هو ٠,٤٨، وإذا كانت حاملة له تكون النتيجة هى ٠,٠٧ مادام ٤٨% من الطبيعيين و٧% من حاملى المرض لهـم مســتوى تحليـــل لإنـــزيم Creatine Kinase فى هذا المستوى، وطرق حساب مدى الخطورة فى العائلات المُختلفـــة فى حالة ما يكون هناك ولد واحد مُصابا فى العائلة منشـــور فـــى (& Emery .(Holloway, 1977

والتفريق بين الأمراض الوراثيّة المتنحية الموجُودة علـــى الكروموســـومات المتشابهة والأمراض المُرتبطة بالكروموسوم X مهم جداً، فإذا كان المرض مـــن النوع الأوّل فإن الأخت السليمة لذكر مُصاب – حتى ولو كانت حاملة للمرض – من غير المحتمل أن يكون لها أولاد مُصابون لأن احتمال أن تتزوج برجل حامل للمرض احتمال ضئيل خاصةً إذا كان المرض من النوع النادر، وإذا كانت الحالة من النوع المُرتبَط بالكروموسوم X والأم حاملة للمرض فإن الأخت لرجل مُصاب (ليس نتيجة طَفْرة جديدة) لديْها الفرصة ١ فى كلّ ٢ أن تكون حاملـــة للمـــرض والفرصة تكون ١: ٤ بالنسْبَة لأولادها الذكور فى أن يكونوا حاملين للمرض.

وفى بعض الأمراض الوراثيّة هناك أمـــراض مرتبطـــة بالكروموســـوم X والكروموسومات المتشابهة فى الصورة المتنحية والّتى يُمكـــن التعـــرف عليهـــا بالفحْص الاكلينيكى ممثلاً فى حالة مجموعة الأمراض المعروفة بـــ Mucopoly saccharidoses، وهناك أمراض خطيرة مميَّزة بخبل عقلـــى وتشـــوه عظمـــى وتضخم فى الطحال والكبد، منها نوع متنح موجُود على الكروموسومات المتشابهة وهو مرض هرلير Hurler's Syndromeوالذى يصاحبه تعتيم فى القرنية، وآخر مُرتبَط بالكروموسوم X معروف باسم مرض هنتر Hunter's Sydrome وفيـــه القرنية تكون صافية الرؤية سليمة، وفيما عدا هذا الفرق فإن هـــذين المرضـــين متشابهان اكلينيكيا مع أنهما مختلفان من ناحية الكيمياء الحيويّة.

الاستشارات الوراثيَّة والحالات الناشئة تلقائيا:

فى الحالات المَرضيَّة الَّتى تنتمى للصــفات السَّــائدة ســواء كانــت علــى الكروموسومات المتشابهة أو الكروموسومات الجنسيَّة تكون الاستشارات الوراثيَّة سهلة وواضحة عندما يكون هناك عدد من أفراد العائلة مُصابا بالمرض، أمَّــا إذا كانت الحالة نادرة وهناك فرد واحد فقط فى العائلــة مُصــاب بــالمرض فــإن الاستشارة الوراثيَّة تصبح صعبة ومعقدة، والمشكلة المعروفة لدينا هى ولادة طفل مُصاب بمرض وراثى لأبوين أصحاء تماماً ولا يُوجد فى عائلتيهما ما يدل علــى وجُود هذا المرض، ماهى فرصة ظهور ولد مُصاب آخر فى هذه العائلة؟ هنــاك كثير من الاحتمالات نوردها فيما يلى:

١. قد يكون السبب ليس وراثيا وإنما بسبب تعرَّض الأم أثناء الحمل لأنواع مــن الأدوية أو أشعَّة اكس أو أحد الأمراض المعديــة مثــل الحصــبة الألمانيــة وغيرها، وعند الاستشارة الوراثيَّة لابد وأن تؤخذ هذه الاعتبارات محمل الجد، وفرصة ظهور إصابةأخرى يعتمد على تكرار نفس المسببات.

٢. قد يكون حالة سائدة موجُودة على الكروموسومات المتشابهة تكونت كطَفْــرة جديدة فى إحدى الخلايا التناسُليَّة من الأب أو الأم، فإذا كانت الحالة واضــحة كالحالات التى تورث بالصــورة السَّــائدة ودائمــا تظهــر للعيــان (مثــل Achondroplasia) وإذا كان كلا الوالدين قد فُحصا فحصاً دقيقاً ولا يُوجــد ما يدل على أنهما حاملان للمرض، فى هذه الحالة تكون طَفْرة جديدة ســائدة وعليه تكون فرصة تكرار المرض فى الأطفال القادمين ضئيلة جداً.

٣. قد يكون هناك مرض متنح موجُود على الكروموسومات المتشــابهة عنــدما يكون هناك طفل واحد مُصاب فى العائلة، وقد تدل الشواهد مــن فحوصــات الكيمياء الحيويَّة أو غيرها أنَّ الأبوين حاملان للمرض، وربَّما تكــون هــذه الشواهد مؤيِّدة بأن الزوجين أبناء عمومة.

٤. قد يكون المرض متنحيا مرتبطاً بالكروموسوم X وهو احتمال غير وارد إذا

كان الطِّفل المُصاب أنثى وتحمل كروموسومات X عاديـــة، والتفرقـــة بـــين الأمراض المتنحية من حيث كونها مرتبطة بالجنس عـــن غيرهـــا يُمكـــن أن تساعد فى الفحوصات الإكلينيكية كما فى حالة Mucopolysaccharidoses، والمعلومات كثيرة منشورة فى المراجع، فمثلاً حالة Duschenne لضـــمور العضلات والمُرتبطة بالجنس تظهر عشرات أمثال نفس الحالة الّتـــى يســـببها جين متنح غير مُرتَبَط بالجنس، وقد يكون من الصعب جداً إبداء النصح فـــى حالة ما إذا كان هناك ذكر واحد فقط مُصاب فى عائلة أو معرفـــة نـــوع أو طريقة التوارث على وجه التحديد، وقد تكون من المشاكل الصعبة فى نصـــح الأخت لذكر مُصاب ما إذا كان أولادها سيكونون أصحاء من عدمه.

النِّسَب لأطفال أصحاء ومرضى لأبوين مُصابين بالأمراض الوراثيَّة

	نواتج لأب مُصاب		نواتج لأمهات متباينات اللاقحة	
الطبيعة الوراثيَّة	عاديون	مُصابون	عاديون	مُصابون
نواتج ذكرية:				
مرض متنح على الكروموسومات المتشابهة	١	صفر	١	صفر
مرض سائد على الكروموسومات المتشابهة	½	½	½	½
مرض سائد على الكروموسومات المتشابهة مقتصر على الذُكور	½	½	½	½
مرض متنح مُرتبَط بالجين السينىّ	١	صفر	½	½
نواتج مؤنثة:				
مرض متنح على الكروموسومات المتشابهة	١	صفر	١	صفر
مرض سائد على الكروموسومات المتشابهة	½	½ح	½	½ح
مرض مقتصر على الذُكور				
مرض متنح مُرتبَط الجنس	صفر	١ح	½	½ح

حيث "ح "حامل للمرض سليم

5. مُعظم الحالات المَرضيَّة المصحوبة بشذوذ فى الكروموسومات يظهر أنها تلقائيَّة مادام ليس هناك فرد آخر من أفراد العائلة مُصابا بالمرض، وبخلاف الطفرات الجينيَّة فإن هناك العديد من الأمراض المعروفة مثل مرض داون ومرض مواء القط وزيادة كروموسوم ١٣ أو ١٨ الخ..، والأطفال المُصابون بشذوذ فى أكثر من جهاز فى الجسم لابد من فحص كروموسومات الوالدين كذلك، إذ ربَّما يكون أحد الوالدين يحمل فى كروموسوماته نوعاً من التبادُل الكروموسومى Translocation، وتدل دراسة الحالات أنه فى العادة يكون طفل واحد مُصابا ونادراً ما يكون أكثر من طفل مُصابا بنفس المرض، وعلى كلّ فإذا كان الوالدان يحملان مجموعة كروموسومية سليمة فإن فرصة ظهور طفل آخر مُصاب بنفس المرض تكون ضئيلة.

6. قد يكون حدوث المرض نتيجة لتفاعل العديد من الجينات ومُعظم هذه الحالات ينشأ تلقائيا، ومدى الخطورة فى حدوث المرض فى الأقارب يكون عادة منخفضا، والحقيقة أن مُعظم الحالات الوراثيَّة القاسية لاتكون مورثة عائليا.

بعض التعقيدات عند الاستشارة الوراثيَّة:

لعل القواعد الَّتى ذكرناها فى الجزء السابق تمثل أساساً طيباً للإستشارات الوراثيَّة، ولكن هناك اعتبارات هامة جداً لابد وأن تؤخذ فى الاعتبار، فقد ذكرنا فى السابق أن هناك بعض **الأمراض الوراثيَّة لا تنفذ دائما**، وقد تظهر فى بعض الأحيان لأبوين سليمين طفلان مصابان بمرض وراثى سائد موجُود على الكروموسومات المتشابهة، وهذا الشئ من الصعب جداً تفسيره على أنه طَفرة جديدة متكررة، ولكن التفسير المحتمل أن جين المرض موجُود فى أحد الوالدين عندما أصابت الطَفرة جزءا غير بسيط من الجهاز التناسلى (Gonadic mosaic) ولكن الجين لم يتمكن من النفاذ والظهور فى هذا الأب، وقد يكون هذا النوع من الطَفرات الخليطة (الموزايكية) فى أب سبباً فى تكرار ظهور الشذوذ فى كروموسومات أولاده.

هذا قد يفسر تكرار ظهور نفس الطَفْرة فى أطفال عائلة واحدة، ولكن ليس هناك من الشواهد ما يدل على وجود نوع من الطَفَرات فى الإنسان تكون فيها الأمراض الوراثيَّة محكومة بعامل وراثى واحد.

ومن المهم معرفة مدى **تباين المرض** فى التعبير ومدى خطورة الحالة وعنفها، ولذا لابد من شرح هذه الظروف للوالدين وبيان إن كانت هناك فرصة لمعاودة ظهورها فى أطفالهم، فمثلاً فى حالة تشوه الأصابع قد تكون أصابع اليدين والرجلين مشوهة تشوها بسيطا أو بدرجة لا يُمكن معها استعمال الأطراف مطلقا ومن الأفضل استئصالها، فبجانب بيان فرصة عودة ظهور مثل هذا التشوه فى الأبناء لابد من بيان انه على الرغم من ظهور التشوه بسيطا فى الأب فهذا لا يمنع من ظهور التشوه فى أولاده بصورة عنيفة وقاسية جداً.

وقد ذكرنا من قَبْل أنه فى حالات الاستشارة الوراثيَّة لابد وأن يبذل مجهود للتأكد من أن الحالة المعروضة ليست بسبب أحد **العوامل البيئيَّة** Phenocopy، فمثلاً من المعروف أن الإصابة بالعدوى أثناء فترة الحمل بمرض Toxoplasmosis أو العدوى بفيروس Cytomegalovirus قد تُؤدِّى لحدوث خبل عقلى للطفل، وبعض الأدوية معروف عنها أنها تسبب تشوها للجنين مثلاً علاقة الثالوميد بضمور الأطراف، والهُرمُونات الجنسيَّة المصنعة بالشذوذ فى تركيب الأعضاء التناسُليَّة، وإدمان الخمور بالتخلف العقلى المصحوب بالتشوه الخلقى، والأدوية المضادة للتشنجات anticonvulsant تسبب انشقاقا فى سقف الحلق والشفاه، وإصابة الأم بمرض البول السكرى قد يكون مصحوبا بتشوه الطرف السفلى والحوض فى الطفل.

وصغر حجم الجمجمة دائما يعرف بمحيط الرأس، فمحيط الرأس العادى أكثر من ٣٨سم فى سن ٦ أشهر، وأكثر من ٤٠ سم عند اتمام السنة الأولى، وصغر حجم الجمجمة المصحوب بخلل عقلى أو تخلف عقلى يكون سببه جينا متنحياً نادراً ينتج عن تعرُّض الجنين لأشعَّة اكس أثناء فترة الحمل، والإصابة بالحصبة الالمانية فى شهور الحمل الأولى قد تسبب أنواعاً من الشذوذ فى الجنين

من أنواع الأمراض الوراثيَّة المعروفة، وقد بينت بعـض الدِّراسـات أن السـيدة الحامل إذا تعرَّضت للحصبة الالمانية فى الأسابيع الأولى فإن هناك فرصة ٦٠% لظهور طفل مشوه بأىّ صورة من الصور، وأهم صور الشـذوذ الَّتـى تسـببها الحصبة الالمانية هى الصمم (٥٠% من الحالات) وتشوه خلقى فى القلب (٥٠% من الحالات) وشذوذ فى العينين (٣٠% من الحـالات)، وقـد تكـون الاصـابة بالحصبة بسيطة لدرجة أن الأم الحامل لا تلاحظ أنها مُصـابة، والآن اختبـارات مصليَّة تبين إن كانت الأم أو الطفل قد تعرَّضا من قبَل للإصابة بالحصـبة، فـإذا جاءت نتيجة الفحص موجبة فمعنى ذلك أن التشوهات فى هذا الطفل هى نتيجـة الإصابة بالحصبة ولا علاقة لها بالوراثة، وفى أغلب الأحيان فإن تلك التشوهات لن تتكرر فى المواليد التَّالية.

وقد يكون من الواجب الأخذ فى الاعتبار أثناء الاستشارات الوراثيَّة أن هناك **حالات قد تظهر أنها متشابهة** ولكنها فى الحقيقة يكون سببها مختلفا تماماً وتورث بطرق مغايرة للآخرين، ويطلق على الجينات المُختلفة الَّتى تعطى نفس الصـورة المَرضيَّة بـ Mimic genes، والظاهرة نفسها يطلق عليهـا أحيانـاً Genetic heterogeneity، وعلى سبيل المثال هناك ثلاثة أنواع رئيسية لمرض ضـمور العضلات والَّتى تظهر كلها نفس الصورة من المرض، فبينمـا يـورث النـوع المعروف بـ Duschenne كصفة متنحية مرتبطة بالكروموسـوم X، يـورث النوع المعروف بـ Facio-scapulohumeral بالصورة المتنحية غير المُرتبطة بالجنس، والنوع الثالث من أمراض العضلات والذى يصيب على وجـه التحديـد الأطراف السفلى والأيـدى Peroneal muscular atrophy قـد يـورث فـى الصورة المتنحية المُرتبطة بالجنس أو الصورة السَّائدة غير المُرتبطة بـالجنس أو الصورة المتنحية غير المُرتبطة بالجنس، ومن الناحية الاكلينيكية لا يُوجد اطلاقـاً أىّ فرق بين الحالات الثلاث، الفرق الوحيد هو طريقة توارث المرض والذى قد يكون من المُستحيل إثباته فى شجرة عائلة صغيرة، وسابقا كانت هذه الأمـراض تعتبر نوعاً واحداً أو مرضاً واحداً، ومثل آخر؛ هناك نوعان من الألبينو الكامـل نوع Tyrosinase positive والنوع الآخر Tyrosinase negative وكذلك

هناك على الأقل ثلاثة أنواع من مرض نزف الدمّ (الهيموفيليا).

ومن المحتمل أن تكون مُعظم الأمراض الوراثيَّة هى من هذا النوع السابق ذكره عندما تتقدم بنا الفحوصات الطبيَّة وتميز بين أفراد النوع الواحد.

وهناك **ظاهرة أخرى** ربَّما تعقد الأمور بالنسْبَة للإستشارات الوراثيَّة، فالشخص المُصاب بمرض وراثى متنح لا ينجب أطفالا مُصابين إلا فى الحالات النادرة التى يتزوج فيها زوجة حاملة لنفس جين المرض، وفى مرض نادر الحدوث مثل الفنيل كيتونيوريا يكون بعيدا عن التصور، ومع ذلك فقد وصفت حالات لأمهات مريضات بمرض الفنيل كيتونيوريا وانجبن أطفالا مُصابين بتخلف عقلى شديد مع أن أزواجهن أصحاء، ويبدو أن الوراثة بريئة من هذا التشوه والسبب هو تعرُّض الجنين لتركيز عال من حامض الفنيل الآنالين الذى تغلغل من خلال المشيمة ليصل إلى الجنين ودمر خلايا المخ للجنين دون أن يكون جسم الجنين يحمل جينات المرض.

زواج أبناء العمومة:

لقد كان شائعا بين العائلات الملكية المصرية القديمة زواج أبناء العمومة وحتى زواج الأخوة والأخوات كى يبقى الدمّ الملكى نقيا، ومن المشكوك فيه إن كان مثل هذا النظام كان سيبقى عليه إن أظهر تشوهات خلقية فى أطفال هذه الذرية، وعلى كلّ حال فقد بينت الدّراسات التى أجريت على زيجات أبناء العمومة أن هناك نقص فى متوسط العمر وزيادة فى ظهور الشذوذ الخلقى والتخلف العقلى، ولكن فى الحقيقة هذه الزّيادة بسيطة جداً بحيث أن الكثير من الزيجات سترضى بها ولا تجد أىّ داع لعدم الاطمئنان.

غير أن الوضع يختلف إن كان هناك **مرض متنح فى العائلة**، وعندها تكون الفرصة أن يحصل أبناء العمومة على أطفال مُصابين أكثر من لو كان الزواج زواج أباعد، فمثلاً أن كان أولاد عمومة لهم عم مُصاب بمرض الفنيل كيتونيوريا فإن احتمال أن يكون لهم طفل مُصاب هى ١: ٣٦ بينما يكون الاحتمال فى حالة

زواج الأباعد هى ١: ١٠,٠٠٠، وقد توصلنا لهذه الأرقام بالطريقة التالية: إذا كان أولاد عمومة لهم عم أو عمة مُصابة فإن احتمال كون آباؤهم حاملين للمرض هى ٢/٣، واحتمال أن يكون أولاد العمومة نفسهم حاملين للمرض هى ٢/٦ فإن احتمال أن يكون أىّ طفل مُصاب بالمرض هى: ٢/٦ x ٢/٦ x ١/٤ = ١/٣٦.

ولما كان درجة انتشار المرض فى المجتمع العادى هى ١: ٥٠ فإن احتمال كون زواج أباعد لهما طفل مُصاب هى ١/٥٠ x ١/٥٠ x ١/٤ = ١/١٠,٠٠٠.

وزواج الأقارب ليس فقط يزيد من احتمال ظهور طفل متشابه اللاقحة لجين متنح بل كذلك لظهور طفل مُصاب بمرض نتيجة عدّة جينات.

تلخيصا لهذا الموضوع إذا تزاوج أولاد عمومة فإن احتمال أن يولد لهم طفل مُصاب بتشوه خلقى أكبر بقليل عن المجتمع العادى، غير أنه إذا كان أحد أفراد العائلة مُصابا بمرض وراثى فإن احتمال ظهور طفل مُصاب لأولاد العمومة فى هذه العائلة أكبر بكثير عن المجتمع العادى، وقد ينصح فى هذه الحالة بعدم إنجاب أطفال من مثل هذه الزيجات.

وكل الشرائع السماوية والقوانين والأعراف الاجتماعية قد حرمت بشكل قاطع زواج الأقارب من الدرجة الأولى (الأخ و الأخت و العم و الخال) ونظرياً فى حالة زاوج الأخ لأخته أو الوالد لابنته ترتفع نسبَة الأطفال المشوهة إلى ١: ٣، وهي نسبَة كبيرة وتكون ١: ١٠ فى حالة مرض متنح و١: ١٥ فى حالة التشوهات الخلقية الكبيرة.

دراسات الكروموسومات والإستشارات الوراثيَّة:

تستعمل الدّراسات الكروموسومية فى حالات الاستشارة الوراثيّة مثل الشّذوذ فى التّكوين الجنسىّ والعُقم وتكرار حدوث الاجهاض، وفى الأطفال المُصابين بشذوذ خلقى والّتى يشك فيها الطبيب أن يكون السبب شذوذا فى الكروموسومات.

وقد غير التقدم الهائل فى مجال دراسة الكروموسومات فى الإنسان من طريقة تعامل الطبيب مع المشاكل فى موضع **الشذوذ فى التكوين الجنســى**، وأول شــئ يعنى الطبيب المعالج هو استبعاد الشذوذ فى التركيب الكروموسومى، فمثلاً الأنثى التى تصل إلى سن العشرين ولم تظهر عليها علامات الأنوثة الثانوية فهى إمَّا أن تكون مُصابة بمرض تيرنر أو بشذوذ فى الغدد الصماء أو تأخر كبير فى البلوغ، وربَّما يبين فحص بسيط لخلايا الفم أنها مُصابة بمرض تيرنر ويجعل من الــلازم عمل تحليل للكروموسومات، ووجُود شذوذ كروموسومى يغنى عن أىّ اختبارات أخرى بعكس ما أن كانت الحالة نتيجة لشذوذ فى الغدد الصماء حيث لابــد مــن إجراء فحوصات دقيقة ومطولة حتى يُمكن معرفة طبيعــة الشــذوذ الهُرمُــونى والتعرف على العلاج اللازم.

وكثير من حالات العُقم التى فحصت بالتحليل الكروموسومى سببها شذوذ فى تركيب الكروموسومات الجنسيَّة، ففى الذكور قد يكون **العُقم** مرتبطا بخلو الســائل المنوى من الحيوانات المنوية، وإذا لم يكن هناك سبب آخر من الناحية التشريحية (التركيب الداخلى) أو الفسيولوجية (إفرازات الهُرمُونات) لغياب الحيوانات المنوية فإن ١٠% على الأقل من هذه الحالات هى كلينفلتر، وبالتالى فإن العلاج بواسطة الهُرمُونات لن يجدى نفعا، وربَّما يُنصح المرضى فى هذه الحالــة بتبنــى أحــد الأطفال كحل للمشكلة.

وتنتهى ١٥% من حالات الحمل **بالإجهاض** أو بنزول الجنين ميتا قبْل الولادة، وقد عرف لسنين طويلة أن أكبر الأسباب التى تؤدى إلى تكرار الإجهاض تكمن فى نقص التغذية أو ضعف الصحة العامَّة أو بعض العيوب الخلقية فى الــرحم أو الشذوذ فى المحتوى الهُرمُونى، غير أن هناك دلائل قوية تبيِّن أن ســبب مــوت الجنين ربَّما تكون موروثة فى الجنين نفسه، ففى الحقيقة أكثــر مــن ٥٠% مــن حالات الاجهاض التلقائى تكون بسبب شذوذ فى التركيب الوراثىّ، وإذا عدنا إلى ما سبق ذكره من قبل فلن نجد فى الأشخاص الاحياء نقصا لكروموسوم كامل أو زيادة لكروموسوم كامل من الكروموسومات المتشابهة (باستثناء ١٤، ١٣، ٢١) ممَّا يدل على أن ضياع أو زيادة هذه الكروموسومات قد يسبب وفاة الجنين.

ومع أن هناك نقصا فى الكروموسوم X فى حالات الترنر (XO) والذى لا يؤدى إلى الموت فإن احتمال تكرار حدوث مثل هذه الحالات ضئيل، ولكن فى حالة تكرار حدوث الإجهاض قد يكون فى أحد الوالدين تبادل كروموسوم متوازن، وظهور هذا التبادل الكروموسومى فى جنين أنثى فى حالة غير متوازنة قد يسبب الإجهاض، فالآباء إذا كانوا يحملون تبادل كروموسومى متوازن فهم أصحاء ولا ضير عليهم إذ لا تنقصهم أىّ جينات، أمّا الجنين فتحتوى خلاياه على تبادل كروموسومى غير متوازن وربّما تسببت فى ضياع جينات حيوية لازمة للحياة وفقدانها ينتهى بالجنين إلى الموت ثم الإجهاض، وقد يكون الحال كما فى مثال مرض داون المنقول عن أحد الأبوين، وفيه تحتوى خلايا الجنين على ٤٦ كروموسوم وإنما هناك تبادل كروموسومى معروف بتبادل١٤ أو ١٥ /٢١، بمعنى أن جينات الكروموسوم الزائد من الكروموسوم ٢١ المسببة للمرض موجُودة على الكروموسوم ١٤ أو الكروموسوم ١٥، وإن كانت هذه الحالة لاتسبب ــ بالضرورة ــ الموت للجنين لكن احتمالات تكرار الإجهاض عالية جداً، وفى بعض الأحيان يمكن التنبؤ باستحالة إنجاب طفل حى، غير أنه ليس لدينا إلى الآن إحصائية أو حالات كافية تمكننا من معرفة النسْبَة الحقيقية للإجهاض التلقائى بسبب التبادل الكروموسومى المتوازن فى أحد الأبوين أو حتى بأىّ نوع من الشذوذ الكروموسومى، وقد يكون من المفيد أن يُجرى تحليل كروموسومى للأبوين فى جميع الحالات الغير معروف فيها سبب واضح لهذا الإجهاض المتكرر ففى أكثر من ١٠% من هذه الحالات شذوذ فى كروموسومات أحد الأبوين.

وقد أشرنا من قبْل إلى ضرورة تحليل الكروموسومات فى الأطفال المولودين **بعيوب خلقية**، وقد بينت الأدلة أن مثل هذه الدّراسات مفيدة جداً فى حالات التّبادُل الكروموسومى لمرض داون، حيث وجد أن فرصة ظهور المرض فى أطفال الأسرة تعتمد إعتمادا مطلقا على نوع التّبادُل الحادث فى أحد الأبوين، وقد أصبح التفريق الآن بين التّبادُل ٢١/٢١ أو ٢١/٢٢ سهلا (باستخدام طريقة التحزم أو أى طريقة أخرى) إذ أن هذا التفريق مهم جداً، فقد وجد أن فرصة تكرار المرض هى ١٠٠% إن كان التّبادُل من نوع ٢١/٢١ (فى كروموسومات أحد الأبوين)

وتقل هذه النسبة كثيرا فى النوع الثانى (٢١/٢٢)، وقد رأينا من قبل أن الاحتمال النظرى لظهور طفل مُصاب بمرض داون لأم بها تبادل كروموسوم ١٤ أو ١٥ /٢١ هى ١: ٣ وإذا كان الأب هو الحامل لهذا التبادل فالاحتمال يكون ٥%.

التبنى والابوة المشكوك فيها:

قد يجد الطبيب المهتم بالوراثة نفسه مضطرا للإجابة على تساؤلات تخص **تبنى الأطفال**، ومُعظم هذه التساؤلات تأتى من جمعيات أو هيئات تدير عملية تبنى الأطفال، فإذا كان الطفل يعانى من بعض العيوب الخلقية فمن المحتمل أن تكون ـ أو لا تكون ـ وراثيَّة، وفى كثير من الحالات قد يكون بالإمكان التأكيد على خلو الطفل من موانع التحاقه بأحد هذه المؤسسات، ولكن فى بعض الحالات يصعب ذلك خاصة إذا لم يكن هناك تاريخ وراثى للعائلة لمرض تم تشخيصه إكلينيكيا أو معمليا فى السنة الأولى من حياة الطفل مثل حالة مرض مارفان (الطول – النحافة – طول الأصابع – عدم ثبوت عدسة العين – أنفجار الشريان الأورطى)، ومع الثورة العلمية والتكنولوجية فى مجالى الوراثة والكيمياء الحيويَّة أصبح من السهل التعرف على مثل هذه الأمراض قبل ظهورها والاجابة على مثل هذه التساؤلات.

والأبوة المشكوك فيها من الموضوعات الشائكة الَّتى قد يكون على المستشار الوراثىّ تناولها بمزيد من العمق والحيطة معاً، وهناك قاعدة ذهبية تقول "الأبوة لايُمكن التأكد منها بطريقة مُطلقة ولكن يُمكن إنكارها بطريقتين" أولهما: إذا وجد أن الطفل يحتوى على "مادَّة فصيلة دم" غير موجُودة فى أحد الأبوين فمعنى ذلك أن هذا الرجل لايُمكن أن يكون أبا لهذا للطفل، وثانيا: أن يكون الطفل مفتقراً إلى مواد فصيلة دم يتحتم أن تنتقل إليه عن طريق أبيه ـ هذا أن كان حقا هو أبوه، فمثلاً إن كانت الأم والأب تنقصهما فصيلة دم AB وإذا كان الطفل عنده هذه الفصيلة فلابد أن يكون الرجل هو الأب الحقيقى لهذا الطفل.

والأب الذى يحمل فصيلة الدمّ "AB" لا ينجب طفل فصيلته O،

والوراثة الحديثة قد قدمت الحلول الجذرية لحل مشكلات البنوة و النسب عن طريق ما يسمى بالبصمة الوراثية والتى يستخدم فيها الـــ DNA كـــأهم أحـــد الطرق التشخيصية، وقد امتدت هذه الطريقة لتشمل كل نواحى الطـــب الشـــرعى حيث يسهل التعرف على صاحب نقطة دم ـــ مثلا ـــ فى مسرح الجريمة بتحليـــل البصمة الوراثية.

الإستشارات الوراثيَّة والأمراض الشائعة:

هناك الكثير من الأمراض الَّتى تلعب الوراثة دوراً هاماً فى ظُهورها غير أنها لا تتبع الطريقة البسيطة فى توريثها، وبعض هذه الحالات تكون فى الغالب مُختلفة المنشأ وتحتوى على أصول عديدة والبعض الآخر يتبع فى وراثتـــه العديـــد مـــن الجينات وليس جينا واحدا، وقد تتأثر بظروف البيئة كذلك، وفى هذه الحالات فإن نسبة تكرار ظهورها تكون مبنية على الشواهد والخبرة أكثر من أن تكون مبنية على قوانين معروفة (درجة انتشار الحالة بين أقارب).

وفى الأمراض الوراثيَّة الَّتى يتحكم فى وراثتها العديد من الجينـــات تكـــون درجة معاودة ظهورها مساوية لجذر الرقم الموجُود بالنسْبَة للمجتمع العادى، وبما أن درجة انتشار مثل هذه الأمراض هـــى بـــين ١: ٢,٠٠٠ إلـــى ١: ٥٠٠ فـــى المجتمع العادى فإن نسْبَة معاودة ظُهورها تكون بين ٢-٥%، وتكون القيم الفعلية الَّتى نتحدُث عنها واضحة فى الحالات الَّتى يكون هناك العديد من أفراد العائلـــة مُصابا بها، أو فى العائلات الَّتى يكون فيها تفاوت فى درجة الإصابة بـــأعراض المرض، وهناك برنامج إحصائى للحاسب الآلى يُمكن أن يضم كلّ هذه الحـــالات ويبين مدى التوقع لظُهور مثل هذه الأمراض فى الأجيال القادمة.

التعرف على الأشْخاص حاملى المرَض:

إذا أمكننا التعرف على الأشْخاص الأصحاء حاملى الأمراض الوراثيَّـــة مـــن النوع المُتَنحِّى وغير المُرتبَط بالجنس والنوع السَّائد الذى ليس له القـــدرة علـــى الظهور والنوع المُتَنحِّى المُرتبَط بالجنس لأمكننا إزالة كثير من الشكوك وإزالـــة

عدم الثقة فى الاستشارات الوراثيَّة، وقد بات هذا المجال من أهم المجالات الَّتى يبحث فيها الوراثيون فى وقتنا الحاضر.

وقد يُمكن التعرف على حاملى بعض الأمراض بدرجة كبيرة من التأكد مثل حالة Acatalasia، وهى حالة مرضية تنتج عن نقص إنزيم الكاتلاز الذى يحلل فوق أكسيد الهيدروجين فى خلايا الدمّ، وهناك حالات أخرى يُمكننا التعرف على الأشْخاص حاملى المرض جُزئيا مثل حالات نزف الدمّ والفنيل كيتونيوريا.

وهناك العديد من الطرق الإكلينيكية و المعملية الَّتى يُمكن من خلالها التعرف على الأشْخاص حاملى المرض الوراثىّ، ففى كثير من الحالات تظهر بعض الأعراض المميِّزة للمرض وقد تكون هذه الأعراض خفيفة لكن لا يجب تجاوزها ومثال ذلك الحالة المَرضيَّة المُرتبطة بالجنس (الالبينو فى العين).

وللأسف قد تكون مُعظم الحالات فعلا خالية من أىّ أعراض مرضية تدل على الشخص حامل للمرض أو ربما تكون الأعراض بسيطة وتفسر على أنها مجرد اختلافات طبيعيَّة، ومثال ذلك بعض السيدات اللاتى يظهر عليهن كدمات دم تحت الجلد، من السهولة أن يكون هذا دليلا على أنهن حاملات لجين نزف الدمّ وقد لايكون دليلا على ذلك إذ أن الكدمات الدمّوية تحدُث كذلك لكثير من السيدات السليمة تماما، وظهور الأعراض فى حالة حاملى المرض الوراثىّ لايكون له فائدة إلا إذا كانت فعلا لايُمكن تأويلها بغير المرض الوراثى وهذا نادر الحدوث.

وقد يكون تتبع إحدى **الصِّفات المميِّزة المُرتبطة** وراثيا بأحد الأمراض عاملا مساعدا للكشف على حاملى المرض، وقد يكون له أهميَّة خاصة فى حالات الارتباط بالكروموسوم X. وفى بعض العائلات إذا كان كلّ ذكر مُصابا بمرض وراثىّ معين وعنده الصِّفة المميِّزة المُرتبطة بجين هذا المرض ربَّما يكون من السهل التعرف على الإناث الحاملات للمرض عن طريق تتبع وجُود الصِّفة المميِّزة بهن من عدمه، فمثلاً الارتباط الوراثىّ المعروف بين جين نزف الدمّ وجين الإنزيم G6 PD قد يكون إحدى الحالات الَّتى يُمكن من خلالها التعرف على الإناث حاملات جين نزف الدمّ.

وقد يكون من الممكن التعرف على حاملى المرض عن طريق **نتيجة التحليل الكيميائى** لبعض المواد فى جسم الإنسان، مثل حالة إنزيم الكاتالاز فإن الشخص متشابه اللاقحة (المَريض) لايُوجد فى دمه هذا الإنزيم، بينما يحتوى دم الشخص الحامل للمرض (سليم) على نسبَة من هذا الإنزيم أقل من الشخص العادى.

وقد تساعدنا دراسة الأشْخاص حاملى المرض على فهم طبيعة المرض، كما أن الكشف على حاملى المرض قد يكون **هاماً** فى بعض العائلات خاصة فى الحالات المَرضيَّة المُرتبطة بالجنس مثل إجراء الاستشارة الوراثيَّة لأخت رجل مُصاب بنزف الدمّ، كما أن الكشف على حاملى المرض **ليس له قيمة** عمليَّة كبيرة فى حالات الأمراض المتنحية النادرة، غير أنه **ربَّما يكون مفيدا** فى حالات الأمراض الشائعة فى المجتمع، فربَّما كان معرفة الشخص لنفسه أنه حامل للمرض عاملا فى عدم زواجه من أنثى حاملة لجين نفس المرض.

وقد أجريت دراسات فى إيطاليا حيث يحمل أكثر من ١٠% من المجتمع هناك جين مرض الثلاسيميا Thalasaemia، وهذا المرض كما هو معروف نتيجة جين متنح فى الصورة متشابهة اللاقحة ينتج عنه أنيميا شديدة قد تسبب الموت، وفى أوروبا والولايات المتحدة دلت مثل هذه الدِّراسات على أن حوالى ٤% من الأوربيين يحملون جين مرض البنكرياس المعروف بـ Fibrocystic disease of pancreas، كما أن مرض الفينل كيتونيوريا ومرض البنكرياس غير معروفين فى أفريقيا، وقد أجريت دراسات على مرض الأنيميا المنجليَّة فى شعوب البحر المتوسط والولايات المتحدة كما أعدت برامج لحصر المُصابين بمرض Tay Sachs وهو مرض متنح خطير يؤدِّى إلى فقد النظر وتدهور فى القدرة العقليَّة والموت فى سن الطفولة (منتشر بين اليهود الأشكناز)، ومن الممكن التعرف على الأشْخاص حاملى المرض بواسطة فحص عينة من دمائهم وعلى ذلك يُمكن تقديم النصيحة الوراثيَّة الواضحة خاصة قبل الزواج.

مدى تقَبّل المخاطر الوراثيّة:

عندما يثبت أن كلاً الوالدين حاملان لمرض وراثى أو لشذوذ فـــى العـــدد أو التركيب الكروموسومى فإن القرار بعدم إنجاب أولاد يعتمد على شـــدة المـــرض وعلى إمكانية توفير علاج ناجح لتخطى الخطورة الفعلية ومدى علاقتهم بالـــدين ورأىّ دينهم فى ذلك وعلى الطبيعة الاجتماعية والتربوية لهؤلاء الأفراد.

وقد بينت الدِّراسات السَّابقة أن مدى المخاطرة قد تصـــل إلـــى ١٠٠% فـــى حالات يكون كلاً الوالدين متشابهى اللاقحة لجين المرض المُتَنحّى ويصـــل إلـــى ٢% فى بعض حالات التشوه الخلقى، وعلى ذلك ربَّما نسأل أنفسنا أين يقع مـــدى المخاطرة المقبولة؟ من الصعب الإجابة على هذا السؤال بشكل قاطع لأن الإجابة تعتمد على مدى خطورة المرض ومدى تقَبّل الوالدين لطبيعة المرض نفسه، فمثلاً ٥٠% للمخاطرة فى وراثة تشوه التحام فى أصابع اليد أو القدم قد يكون مقبولا، إذ أن المرض يُمكن أن يخضع للعلاج الجراحي ويسبب القليل من الإنزعاج، غير أن بعض الناس قد يجد أن نسْبَة ٥% لحالات تشوه السلسلة الفقرية نسْبَة غير مقبولة، وقد يكون من المفيد أن نعرف أن حوالى ٢% من المواليد الأحياء لابد وان يكون لديْهم نوعٍ ما من الشذوذ بشكل أو بآخر، وكثيرٌ من الآباء يتقبّلون نسْبَة احتمـــال الاصابة التى قد تصل إلى ١٠% أو أقل ببساطة لأنهم يأخذون الموضع بطريقـــة عكسية إذ أن هناك احتمال ٩٠% لإنجاب أولاد أصحاء.

ويترك القرار عادة للوالدين فى رغبتهم فى إنجاب أطفال من عدمه، ووظيفة المستشار الوراثىّ هو إيضاح طبيعة المرض ومدى خطورتـــه ونسْـــبَة احتمـــال الاصابة ودرجة المخاطرة وأيضاً إزالة أىّ نوع من الشعور بالذنب لدى الوالدين، وقد وجد كارتر أن ثلث الحالات التى عرضت عليه قرر فيها الوالدان اســـتمرار أنجاب أطفال، مع أن الحسابات الوراثيّة بينت لهم أن مدى الخطورة فى ظهـــور المرض مرَّة أخرى يعتبر عاليا، وهذا ربَّما يعطينا دليلا على أنه على الأقل فـــى حالات الأمراض الوراثيّة الخطيرة قد يكون من واجب المستشار الوراثىّ إعطاء المزيد من العناية حتّى يتوصل الآباء بتوجيهاته إلى قرار عدم أنجاب أطفال، وقد

لوحظ أن الآباء قد يتأثرون أكثر عندما يوضح لهم مدى المتاعب الّتى تنتظرهم عند ولادة طفل مُصاب (متاعب مالية وإجتماعية ونفسية ...الخ) ولذا كان من واجب المستشار الوراثىّ ألا يألو جهدا فى سبيل إقناع الآباء بإتخاذ قرار عدم الإنجاب.

وهناك أبواب كثيرة ومطروقة بالنسبَة للأباء عندما يقررون عدم انجاب أطفال مثل مواد منع الحمل من أقراص وغيرها فى حالات ما إذا كان الوالدان حاملين لجين مرضى متنح أو كان الأب مُصابا بمرض سائد أو مربتط بالجنس.

وسائل علاج الأمراض الوراثيَّة:

ان الاعتقاد الشائع هو أنه عندما يتم تشخيص المرض الوراثىّ فإن القليل جداً يُمكن أن يقدم للمريض، وهذا ليس صحيحا على الإطلاق، فالتعرف على النقص الكيميائى الحيوى يجرنا للطريقة الناجحة للعلاج، فإذا كان المرض مرتبطا بنقص إنزيم أو نوع من البروتين، فإنه من الممكن **تعويض الجسم** لهذا الإنزيم أو البروتين، وللأسف فإن مُعظم الأمراض الوراثيَّة تنتمى لهذا النوع من الأمراض الّتى لم يتمكن العلم من التعرف على تركيب أنزيماتها وبالتالىّ تصنيعها، وحتى حقن الإنزيم للجسم لن يؤدّى إلى النتائج المطلوبة منه، وربَّما تؤدّى عمليَّة زرع النسيج المُحتوى على الإنزيم العادى بدلاً من النسيج الذى ليس له القدرة على تكوين الإنزيم المطلوب إلى إمكانية معالجة مثل هذه الأمراض فى المستقبل القريب،

وفى الأمراض الوراثية يختلف الأمر، فالعلاج بمعنى إزالة الجين الطّافر **وإدخال جين عادى** هو شيء غير ممكن فى وقتنا الحاضر لكنه قد نجح فى كثير من الحالات التجريبية وفي بعض الأمراض، وهناك أمثلة لأمراض وراثيَّة كثيرة وطرق علاجها، فمثلا مرض Methyl malonic-acidaemia ومرض Propionic acidaemia وهما نادران من النوع المُتنحّى ومن أعراضهما عدم القدرة على الأكل وإضطراب شديد فى التفاعلات الحيويَّة، ومرض Argininaemia مُرتبَط بتخلف عقلى.

وقد اقترح حديثاً نوع جديد من العلاج عن طريق حقن أو **نقل بلازما** عاديـــة أو خلايا دم بيضاء عادية، بها ما يحل محل الإنزيم الناقص فـــى الجســـم، وقـــد نجحت هذه الطريقـــة لحـــد مـــا فـــى عـــلاج بعـــض حـــالات Mucopoly-saccharidoses.

وعندما يكون سبب المرض الوراثىّ طَفْرة فى جين من الجينات الحاكمة، فإن ذلك معناه أن زر تصنيع الإنزيم المعنى يكون مقفلا تقريباً، وقد يـــؤدّى العـــلاج **ببعض العقاقير** إلى إعادة تصنيع الإنزيم، وهذا الآن ممكن فـــى حالـــة المـــرض الخلقى Non-haemolytic Jaundice والذى يتم فيه إعـــادة تصـــنيع الإنـــزيم glucuronyl Transferase بالمعالجـــة بجرعـــات صـــغيرة مـــن مـــادّة Phenobarbitone، وقد اقترح حديثا طريقة لعلاج زيادة الأرجنـــين فـــى الـــدمّ Argininanaemia، حيث وجد أن هناك فيروسا يصيب الأرانب يكون من جراء إصابة الأرانب به أن يتكون إنزيم Arginase وعن طريق حقن الإنســـان بهـــذا الفيروس (لايسبب ضررا فى الإنسان) يُمكن أن يعوض الجسم عن هذا الإنـــزيم الناقص وراثيا.

وهذا قد يكون مثالا **للهندسة الوراثيّة**، بمعنى علاج المرض الوراثىّ بطريقة تغيير الحامض النووىّ للمريض، وهناك الكثير من المشاكل العلميـــة والإنســـانية المُرتبطة بمثل هذه الطرق من العلاج وهى فى الوقت الحاضر تأخذ خطوات قوية وسريعة فى اتجاه حل المشاكل الوراثية، وقد نكون غير بعيدين جـــداً عـــن هـــذا الطريق فقد أعلن العالم ميريل وزملاؤه أنه أمكن التغلب علي نقص إنـــزيم فـــى مزرعة لخلايا الجلد لإنسانٍ مُصاب بالجلاكتوزيما عن طريق عدوى هذه المزرعة بنوع معين من البكتيريا التى تحمل الجين الناقص (Lambolaphage form، E coli) وقد بين العالم تناكا أن الفيروس T_4 infected E، coli، يُمكن أن يعوض نقص الإنزيم فـــى مَزرعـــة خلايـــا الجلـــد لمـــريض بمـــرض Xeroderma Pigmentosum.

وهذا موضوع مفتوح للبحث و معروف فى العلوم الحديثـــة باســـم العـــلاج بالجينات Gene therapy.

والعلاج عن طريق **الأدوية** يُمكن أن يكون ناجحا فى كثير من الأمراض فمثلاً دواء Cholestyramine يخفض مستوى الكولسترول فى الدمّ، وعليه يساعد المرضى بمرض Hypercholesterolaemai، وكذلك دواء Penicillamine يساعد على زيادة إفرازات النحاس مما يساعد فى علاج مرض Wilson's disease.

والعلاج عن طريق **الوقاية** من حدوث المرض، و**الجراحات** الّتى يزال فيها العضو المَريض ويزرع بدله عضو سليم كلّها طرق حديثة لعلاج الكثير من الأمراض الوراثيَّة.

وفى الخلاصة لايجب أن ينظر إلى الأمراض الوراثيَّة على أنها أمراض لاعلاج لها، بل إن الكثير منها يعالج، وبعضها فى طريقه للعلاج كلّما تقدم بنا العلم ومعرفة أسرار هذه الأمراض.

الاحتمالات المستقبَلية

ربَّما كان من الواجب أن نوضّح أهميَّة الاستشارات الوراثيَّة، وأهميَّة أن تصل هذه الخدمة لكلّ فرد فى المجتمع، فهناك الكثير من الأفراد مهددون بإنجاب أطفال مُصابين بأمراض وراثيَّة خطيرة وليس عندهم أىّ دراية بذلك، وبزيادة العلم والاهتمام بالوراثة لدى الأطباء سيساعد فى هذا الاتجاه، كما أن هناك حاجة ماسة لحصر الحالات الوراثيَّة والاحتفاظ بهذا القاعدة من البيانات لمتابعة الحالات الّتى تدل الاحتمالات أنها ستصاب أو تنجب من هو مُصاب بأمراض وراثيَّة خطيرة.

فمن الواجب التعرف على الأشْخاص حاملى الأمراض وتشخيص الحالات قَبْل ظُهورها، فالأطفال المُصابون بمرض الفينيل كيتونيوريا من الواجب البدء فى علاجهم، قَبْل أن تبدأ أعراض المرض فى الظُهور، وقد ذكرنا من قَبْل أهميَّة التعرف على الأشْخاص الذى لديْهم القابلية للإصابة بمرض البول السكرى قَبْل ظُهور المرض ووضعهم على طريق التغذية السليمة وبذلك نمنع ظُهور المرض

كليه، والأشخاص المعرضون لتكوين بروزات فى الأمعاء لابد من فحصهم ومراعاتهم حتى لا تتحول هذه البروزات إلى أنواع سرطانيَّة، وعندما نتمكن من التعرف على الأشخاص المعرضين للإصابة بمرض انفصام الشخصية فقد يكون من الممكن منع ظهور المرض عن طريق العلاج بالأدوية أو مراعاة حالته النفسية.

وسيكون فى المستقبل إمكانية علاج الأطفال المُصابين بالأمراض الوراثيَّة قبل ولادتهم، والتجارب تجعل هذه الرؤية المستقبلية محتملة أكثر من أىّ وقت مضى، ففى الفئران هناك مرض معين يسبب فقدان البصر وسببه جين متنح، فإذا عوملت الأمهات الحوامل بالكورتيزون فإن هذا المرض لا يظهر، وكذلك إعطاء الفئران الحوامل مادَّة الثيروكسين يقلل بدرجة كبيرة من احتمال إصابة الأجنة بتشوه أنشقاق الحلق، وإضافة المنجنيز لغذاء الأمهات الحوامل يمنع من ظهور المرض الوراثىّ Ataxia، وهذا ليس معناه أنه يُمكن استخدام نفس الأدوية لإزالة الأمراض الوراثيَّة من جسم الإنسان، ولكن ذلك قد يفتح طريقا مشابها لمنع ظهور بعض الأمراض الوراثيَّة فى الإنسان، كما سبق القول فقد أصبح فى الإمكان منع ظهور المرض الوراثىّ Non-haemolytic jaundice عن طريق إعطاء الأمهات الحوامل جرعات صغيرة من مادَّة Phenobarbitone قبل الولادة، ويُمكن منع ظهور مرض فى الأطفال الخدج عن طريق إعطاء الأم الحامل بعض أنواع Steroids قبل الولادة ويُمكن منع ظهور مرض الصرع المعروف وهو مرض متنح Familial pyridoxine dependent congenital epilepsy عن طريق إعطاء الأم الحامل جرعات يومية من مادَّة Pyridoxine، وأخيرا يُمكن منع ظهور مرض Pendred وهو مرض متنح يتميَّز بصمم خلقى عن طريق إعطاء الأم الحامل هرمون الثيروكسين أثناء الحمل.

وفى المستقبل سيجد الطبيب نفسه مضطرا لعلاج أشخاص أصحاء ولكنهم حاملون أو معرضون لمرض وراثى معين، وربَّما يجد الطبيب نفسه مضطرا لعلاج الأم الحامل حتى يمنع ظهور مرض وراثى فى أولادها، ويظهر أن الوراثة الطبيَّة ستصبح هى طريق الطب الوقائىّ فى المستقبل.

الاستنساخ والمعالجة البارعة للحامض النووىّ DNA

Cloning and Manipulation of DNA

الهندسة الوراثيَّة

Genetic Engineering

هناك تغيُّرات جوهرية حدثت فى مجـال الوراثـة الجزيئيـة Molecular genetics فى عام ١٩٧٠م، هذه التغيُّرات كانت نتيجة اكتشاف الحامض النووىّ DNA والشفرة الوراثيَّة Genetic code بحيث أصبح من الواضح جداً أن مُعظم الأسرار البيولوجية قد تم معرفتها من تعاقب القواعد النيوكليوتيدية فى الحـامض النووىّ DNA، كما أصبح من الممكن أيضاً تغيير تلك القواعد بإضافة قواعد لها أو نقلها من كائن إلى كائن آخر، وساعد على ذلك حدوث تقدم كبير فى علم حياة الخليَّة الجزيئ Molecular cell biology أتبعه منذ سنوات قليلة تحليل ومعالجة بارعة للجزيئات الكبيرة خاصة جزيئات الحامض النووىّ DNA، وكان لاكتشاف مجموعتيْن من الإنزيمات أثر كبير فى تطوُّر البحوث الخاصة بالـ DNA خاصة عمليَّة الاستنساخ Cloning للحامض النووىّ DNA، **والمجموعة الأولى** من هذه الإنزيمات هى أنزيمات القطع المحددة (أو المتخصصة) Restriction enzymes أو ما يطلق عليها أيضـاً Restriction endonuclease وهـى أنزيمـات ذات تخصص عال، حيث تتعرف على تتابُع معين من أزواج قواعد النيوكليوتيدات فى جُزئ الحامض النووىّ، وتقوم بإحداث عطب بالمركب عند هذه النقطة.

أمَّا **والمجموعة الثانية** من هذه الإنزيمات فيطلق عليها أنزيم لحام الحـامض النووىّ DNA ligases وهذه الإنزيمات يُمكنها إدخال قطعة DNA المقطوعـة بواسطة أنزيمات القطع المتخصصة محل جزء من DNA لينـتج DNA معـاد

اتحاده Recombinant DNA، بعد ذلك يُمكن إدخال DNA المُعاد اتحاده إلــى الخلايا الملائمة لهذا الغرض.

لاحظ أن عمليَّة الاستنساخ Cloning مفادها هو إدخال DNA غريب إلــى خليَّة من خلايا الكائنات الدَّقيقة وإذا كان الوضع فى الاتجاه الصَّحيح فسوف يتكرر هذا الــ DNA وينتقل إلى الخلايا الناتجة عند أنقسام هذه الخليَّة، وبالتالىّ يقال أن هذا التعاقب من الــ DNA يتكرر ويزداد بدرجة كبيرة وهو ما يقــال عنــه أن الجينات استنسخت Cloned (أو Amplified) حيث يسمح بعد ذلك لملايين من النسخ المتطابقة من هذا الــ DNA أن تعزل فى صورة نقية، وكلّ الخلايا الناتجة من أىّ خليَّة يطلق عليهم Clone وهى تحمل نفس الــ DNA، ومتى أصبح هذا الكلون Clone من الخلايا مرغوباً يتم عزل هذا الجزء من DNA وبالتالىّ يُمكن تحضير كميَّات غير محددة من هذا الــ DNA.

بالإضافة إلى ذلك ففى الوقت الحالى تمكن العُلماء من تخليق DNA يصــل طوله لحوالى ٦٠ قاعدَّة بالطرق الكيميائية (أىّ DNA مصنع معمليا)، وبالتالىّ فالــ DNAs المعاد اتحاده recombinant DNA يُمكن إنتاجه محتويا على أمَّا أجزاء طبيعيَّة من DNA والناتجة من الــ Restriction enzymes أو محتويــا على تعاقب من DNA مخلق صناعيا.

بالإضافة إلى ذلك فاكتشاف وتوفر أنزيمات القطع المتخصصة ســهل إلــى درجة كبيرة التطوُّر فى التقنيات الحديثة للإنتاج السريع لتعاقب حــامض DNA النووىّ DNA sequencing، وحالياً لا يُوجد حائل أو عقبة لإنتاج تعاقب مــن DNA يتكون من عشرة آلاف نيوكليوتيد أو أكثر، كما يُمكن أيضاً عزل وترتيب أىّ DNA من جديد.

وكلّ هذه التقنيات اليوم يطلق عليها التقنية الحديثة لإعادة تجميــع أو إعــادة اتحاد حــامض DNA النــووىّ Recombinant DNA technology، هــذا وتستخدم هذه التقيئة فى علوم الطب وصناعة الأدوية والزراعــة، ، وفــى هــذا

الفصل سوف نتعرف على طرق استنساخ حامض DNA النووىّ DNA cloning واستخداماته في المجالات المُتعدّدة ، ويجدر الإشارة أن هناك مخاطر من استخدام هذه التقنية والّتى لايُمكن إغفالها.

والهندسة الوراثيَّة Genetic engineering بدأت فى عام ١٩٧٣م كنتيجة للبحوث الّتى أجريت بواسطة العالمان Stanley and Cohen فى جامعة استافورد والعالم Boyer فى جامعة كاليفورنيا، وموضوع الهندسة الوراثيَّة لا يُمكن التعرف عليه بمفرده بل هو مُرتبَط بموضوعات أخرى هامة يُمكن تلخيصها فى سؤالين هما كيف تعمل الجينات؟ وكيف يُمكن التحكم فيها؟ وقد تم بعون الله تغطية الإجابة على هذه الأسئلة فى الأبواب السَّابقة من هذا الكتاب، وعُلماء الوراثة يفضلون تسمية الهندسة الوراثيَّة باسم تقنية التطعيم أو إعادة اتحاد الحامض النووىّ DNA (Recominant DNA technology) وهذه التسمية جاءت من أن الهندسة الوراثيَّة تعنى تمكن العُلماء من فصل قطع أو أجزاء من الحامض النووىّ DNA وأخذ هذه الأجزاء ووصلها مع حامض نووىّ DNA لكائن آخر، وبالتالىّ فهذا يعنى وصل الجينات Gene splicing مع بعضها، ولغرس هذه الأجزاء من DNA فى خلايا أخرى فلابد من إدخالها أو لا فى خيوط دائرية صغيرة وهذه الخيوط يتم عزلها من البكتريا وتُسمَّى بلازميدات Plasmids، وهذه البلازميدات تختلف عن DNA الرئيسية الموجُودة فى البكتريا فهى تستطيع أن تتَضاعُف ذاتيا ولها وظائف وراثيَّة هامة، ومن هذه الوظائف أن بعض الجينات على البلازميدات تمد البكتريا بالمقدرة على مقاومة المضادات الحيويَّة، كما أن البلازميدات تعتبر وسيلة لنقل الجينات لخلايا أخرى مثل البكتريا وخلايا الخميرة (فطر وحيد الخليَّة).

والطريقة هنا هو عمل مزرعة خلوية Cell culture تقوم فيها البكتريا أو الخميرة بأخذ (إدخال) البلازميدات بسرعة، ثم يتم زرع البكتريا أو خلايا الخميرة الّتى حصلت على البلازميدات حيث تتَضاعُف بسرعة ويزداد عددها وبالتالىّ تتَضاعُف البلازميدات وتنتج نسخ عديدة من الجين أىّ تتم فى هذه الحالة عمليَّة الاستنساخ Cloning للجينات، وهذه هى الطريقة الّتى يتم بها إنتاج الهُرمُونات

مثل هُرمُون الآنسولين وهُرمُون النموّ.

ولسهولة أيضاح مفهوم الهندسة الوراثيّه يجب التعرف أولا على عدّة نقاط أساسية هي:

١- **الاستنساخ:** Cloning هو إنتاج عدّة نسخ من جزء من الحامض النوويّ DNA (جين مثلاً)، ممّا يجعل إنتاج كميّات كبيرة من الحامض النوويّ ممكنا، ويتم ذلك عن طريق إدخال الجزء فى ناقل استنساخى Cloning vector وهو عبارة عن جُزئ من الحامض النوويّ DNA قادر على التكاثر داخل الكائن المضيف أو الخليّة المضيفة، ومن الضروريّ لإتمام هذه العمليّة استخدام أنزيمات القطع المتخصصة (أو المحددة) .

٢- يُوجد الكثير من أنواع الناقل الاستنساخى جميعها تشترك فى أنها تستطيع التكاثر داخل الخليّة، وأيضاً لديها موقع أو أكثر حيث يُمكن إدخال الحامض النوويّ الذى يتم استنساخه، ولديها أيضاً أكثر من نوع من المُعلّمات Markers التى تستخدم فى تحديد الخلايا التى تحمل هذه الناقلات، من هذه الأنواع نوعان مهمان، هما البلازميدات والبكتريوفاج (الملتهم البكتيرى)، وتتميز الناقلات المكوكية Shuttle vectors بأن لها الخصائص السّابقة بالإضافة إلى قدرتها على التكاثر فى أكثر من نوع من الخلايا، يُوجد أيضاً نوع يعرف بالـ Yeast artificial chromosome (YAC) and Bacteria artificial chromosome (BAC) ويُمكن ذلك النوع أجزاء الحمض النوويّ DNA التى تصل إلى عدّة مئات من الـ (وحدة قياس حجم مركب الـ DNA) من التناسُخ فى الخميرة.

٣- فى الأمكان أيضاً عمل نسخ من الـ DNA من جزيئات الـ mRNA وتسمّى فى هذه الحالة Complementary DNA (cDNA)، ثم يتم عمل استنساخ للـ cDNA بعد ذلك.

٤- بعض التعاقبات فى المكتبات الجينيَّة Genomic libraries والـ cDNA libraries يُمكن التعرف عليها بعدَّة طرق والتى تتضمَّن استخدام DNA متخصص أو cDNA probes والأجسام المضادة المتخصصة Specific antibodies أو الطَفَرات المكملة.

من الممكن أيضاً عزل كروموسوم معين وعمل مكتبة خاصة به Chromosome specific library، وبذلك يكون عزل جين معين أسهل كثيراً .

والهندسة الوراثيَّة يُمكن تطبيقها فى المجالات الرئيسية الآتية:

١ – الإنتاج المكثف لنواتج الجينات:

Mass Producing Gene Products:

وهو أوَّل تطبيق عملى للهندسة الوراثيَّة وقد تم فيه عزل الجينات وعمل استنساخ Cloning للجينات التى تنتج هُرمُون النموّ وهُرمُون الآنسولين فى الإنسان، وهذه الجينات الآن تدمج روتينيا فى وتنمى البكتريا وبالتالىّ تنتج كميَّات كبيرة من هذه الهُرمُونات (لاحظ أنها هُرمُونات بروتينية) للاستخدام التجارى فى علاج بعض الأمراض سواء الوراثيَّة أو غيرها، وبمعنى آخر أن هذه البكتريا تحوَّلت إلى مصانع للهُرمُونات.

ولإيضاح التقدم الذى أحرزته الهندسة الوراثيَّة فى هذا المجال، نجد أنه قَبْل استخدامها كان دواء هُرمُون الآنسولين لمرضى البول السكرى يستخلص من بنكرياس الحيوانات مثل الخنزير والأبقار والجاموس والأغنام وكان هذا مكلَفاً جداً ويستغرق وقتا طويلا، بالإضافة إلى ذلك فهو ينتج هُرمُونات غير مطابقة كيميائيا لتلك الموجُودة فى الإنسان ونتيجة لذلك كان الجسم يعامل هذه الهُرمُونات كمواد غريبة ويهاجمها عن طريق الجهاز المناعى، وبالتالىّ فهذا يتطلب تغيير استخدام الهُرمُون المستخلص من حيوان معين إلى هُرمُونات مستخلصة من أنواع أخرى من وقت لآخر، أم الآن فقد تجاوزت عملية تصنيع الهرمونات بالهندسة الوراثية كل هذه العيوب و المشاكل.

٢-العلاج بالجينات (العلاج الوراثى): Gene Therapy

هناك عدَّة حالات ليس بالقليلة من الأطفال يولدون فى مُعظم بقاع العالم وهم يعانون من خلل وراثى Genetic disorder خطير مثل مرض الأنيميا المنجليَّة أو مرض النزف الدمَّوى (هيموفيليا) (أمراض تصيب حوالى ١% مـن أطفـال الولايات المتحدة)، ومن الممكن أن يؤدِّى التقدم فى بحوث الهندسة الوراثيَّة إلـى استنباط طرق لاستبدال الجينات المختلة بجينات سليمة، وبذا تعـالج كثيـر مـن الأمراض الخطرة (قد تكون مُميتة) والمكلِّفة فى نفس الوقت، ولكن يجب ملاحظة أن هناك عقبة كبيرة واجهت الباحثين فى هذا الشأن الا وهى كيفيَّة إدخـال هـذه الجينات واستبدالها فى خلايا جسم الإنسان، ويجب ملاحظة أن هناك طرق كثيرة لكن الطريقة الأكثر احتمالا للنجاح فى استخدام الكريَّات الدَّقيقة Microspheres وهى كريَّات دهنية (ليبد) Lipid صغيرة، ويُمكن إحاطة هذه الكريَّـات بأجسـام مضادة والَّتى تسمح لهم بتوصيل محتوياتها من جينات أو جينات بديلـة لخلايـا الجسم.

هذا وقد حقق العُلماء نجاحا فى معالجة حالة مرضية موجُودة فى الفئران وهو مرض وراثى نادر يُسمَّى Krabbes disease، وهذا المرض ناتج عـن نقـص إنزيم واحد معين يؤدى إلى تراكم الدهون فى الجهاز العصبى كما يسـبب تحلـل الخلايا العصبية أيضاً، وقد نجح العُلماء فى حقنها بخلايا نخاع عظام من فئـران سليمة وراثيا حيث استقرت هذه الخلايا فى الكبـد والـرئتين وأعـادت النشـاط الإنزيمى طبيعيًّا، كما نجحت أيضاً فى الوصول إلى المخ (لاحظ أن خلايـا مـخ المرضى بمرض Krabbes disease تعانى بشدة من نقص هذا الإنزيم ولـذلك فالعلاج المطلوب فى هذه الحالة يجب أن يشمل استبدال المادَّة الوراثيَّة فى هـذه الخلايا)، وهذا المرض يصيب الإنسان أيضاً حيث يسبب نوبات مرضية ومشاكل فى البصر فى بداية الحياة فى الإنسان، ومُعظم المرضى يموتون فـى العـامين الأوَّليين من العمر.

٣- ترتيب مواقع القطع Restriction mapping:

هى عمليّة تحليـل الحـامض النـووىّ لمعرفـة ترتيـب ومواقـع القطـع Restriction sites، من الممكن إختبار نسخ الجينات لتقيـيم مـدى حساسـية (تخصص) الأنسجة ومستوى التعبير الجينى ويكون ذلك باستخدام طـرق إعـادة اتحاد DNA.

تعتبر الطّفرة الحقيقيّة فى مجال البيولوجيا الجزيئيـة Molecular biology هى اكتشاف طرق عمل إعادة اتحاد جزيئات الـ DNA وإمكانية مضاعفتها، ثم استخدام الاستنساخ فى إنتاج كميّات كبيرة من الحامض النووىّ وذلك فى مجالات الـ Mapping sequencing and transforming cells، مثلاً فى حالة دراسة جين معين فى الإنسان لتحديد التسلل فى هذا الجين وكيف يتم تنظيم عمليّة التعبير لهذا الجين ففى هذه الدّراسة نجد أن خلايا الإنسان تحتوى على نسختين من كـل جين فى الخليّة الواحدة لذلك تعد عمليّة مجهدة حتى يتم عزل عدد كافى من الجين لكى يتم تحليله

٤- تحليل تعاقبات الـ DNA: Analysis of DNA sequences

توجد برامج كمبيوتر خاصة لتحليل التعاقبات النيوكليوتيدية فى أىّ حـامض نووىّ لأغراض كثيرة منها على سبيل المثل: مُقارنة أحماض نووية مُختلفـة، أو مُقارنة مواقع متماثلة (Homologous regions) أو تعاقبات منظمة لعمليّة النسخ (Transcription regulatory sequences) بالإضافة إلى أغـراض كثيـرة أخرى، ومن الممكن أيضاً لهذه البرامج أن تتعرف على المنـاطق أو التعاقبـات النيوكليوتيدية التى تحمل شفرة إنتاج البروتينات وذلك عن طريق البحـث عـن التعاقبات النيوكليوتيدية التى تبدأ بكودون الابتـداء Initiator cordon وتنتهـى بكودون الانتهاء Stop codon وتسمّى Open Reading Frame (ORF)، ثم تأتى مهمة أخرى لتلك البرامج وهى تحويل تعاقب نيوكليوتيدى معين فى الحامض النووىّ إلى تعاقب من الأحماض الأمينيّة، ثم تقوم بعمل افتراضات حول الشـكل

المتوقع للبروتين المتكون وأهميَّة هذا البروتين أو وظيفته، وحديثا أصبح من الممكن عمل تلك التحاليل من خلال شبكة الإنترنت.

تفاعل سلسلة إنزيم البوليميريز:

Polymerase Chain Reaction (PCR):

كانت عمليَّة إنتاج نسخ كثيرة من الأحماض النووية مستحيلة حتى تم اكتشاف طريقة عمل ونسخ حامض DNA المعاد اتحاده Recominant DNA فى السبعينيات، لكن تلك العمليَّة تعد مجهدة ومضيعة للوقت، ولذلك تم ابتكار طريقة أخرى وهى طريقة تفاعل سلسلة إنزيم البوليميريز Polymerase Chain Reaction (PCR) وقد أحدثت تلك الطريقة طفرة فى وسائل تحليل الحامض النووى، وهى تمكن من إنتاج عدد كبير من النسخ من أىّ حامضٍ نووىّ محدد بدون الحاجة لعزله أو عمل استنساخ Cloning، وتلك الطريقة تسمَّى عمليَّة التضخيم أو التوسيع Amplification.

نقطة البداية تكون الحامض النوويّ DNA مزدوج الخيط Double stranded الذى يحتوى على الجزء المطلوب تضخيمه، ومعه خيطين مفردين من البادئ Paire of oligonucleotides primers ويتم تصنيعها هذا البادئ من حوالى ٢٠ نيوكليوتيدة، لذلك يجب أن تتوافر بعض المعلومات عن التسلسل المطلوب.

خطوات عمل الـ PCR:

١- يتم فصل الخيط المزدوج إلى خيط مُفرد Single strand باستخدام الحرارة على درجة ٩٤-٩٥ درجة مئوية، ثم يتم التبريد وتقوية البادئ Anneling عند درجة حرارة ٣٧-٦٥ درجة مئوية اعتمادا على درجة التطابق بين البادئ والحامض النووى، ونظرًا لان البادئ تترابط مع الخيط المقابل فسوف تكون مواجهة لبعضها.

٢- ثم يتم مد الحامض النووىّ عند درجة ٧٠-٧٥ درجة مئوية وذلك يتطلب إنزيم بوليميريز خاص مقاوم للحرارة، وفى هذه الحالة تستخدم الـــ Taq DNA وهو خاص بالبكتيريا المقاومة للحرارة والّتى تسمّى Thermus aquaticus.

٣- ثم تكرر عمليّة التسخين لفصل الحامض النووىّ ثانية، ثـم يـتم التبريـد وعمل التقوية مرّة أخرى.

٤- يتم تكرار مد الحامض النووىّ باستخدام نفس الإنزيم، وفى هذه المرّة نجد فى كلّ من خيط DNA المزدوج الذى يتكون أن أحد الخيوط تمثل الــ Unit length وهو طول الحامض النووىّ بين 5' end and 3' لكلّ من البادئ الأول و الثانى وهو الحامض النووىّ المطلوب، بينما يكون الخيط الثانى أطول من طول الوحدة Unit length.

٥- يتم تكرار خطوات التسخين والتقوية، ويتم مرّة أخرى مد الحامض النووىّ باستخدام نفس الإنزيم، حتى نحصل فى النهايـة علـى Unit legth dobule stranded DNA، ونلاحظ أن تلك العمليّة تطلبت تكـرار التسخين والتقوية والمد ثلاث مرات متتالية.

باستخدام طريقة الـــ PCR يتم مضاعفة عدد الحامض النووىّ مع كلّ دَوْرة، مثلاً إذا بدانا بعدد ٢ بعد دَوْرة واحدة يصبح ٤ بعد ١٠ دورات يصبح العـدد ٢ أس ١٠ وهكذا، تتم الدورات بسرعة وذلك باستخدام جهاز معـين يقـوم بتغييـر الحرارة دَوْريا وأوتوماتيكياً ليتم التفاعل ويُسمَّى هذا الجهاز Thermal cycler.

هذا وجدير بالذّكر أن للـــ PCR استخدامات عديدة مثـل تشـخيص بعـض الأمراض ومثلاً لذلك الكشف عن البكتريا والفيروسات الممرضة وأمراض نقص المناعة الذاتيّة، وفى الطب الشرعى يستخدم الــ PCR للكشف عن أىّ حـامض نووىّ فى الشعر أو الدمّ فى مكان الجريمة، ثـم يـتم عمـل Amplification للحامض النووىّ ويتم مقارنته بالحامض النووىّ الخاص بالضحية أو المشتبه به

من التطبيقات الهامّة للـ PCR هى دراسة الحامض النووىّ الخاص بالحيوانات أو المخلوقات المنقرضة مثل الموميات لكى يتم مقارنتها بالسلالات الحيَّة، وأيضاً يستخدم فى دراسة التطوُّر على المُستوى الجزيئى وكذلك تحديد نوع المولود.

تطبيقات تقنية DNA المعاد اتحاده والـ PCR:

Applications of Recombinant DNA and PCR Techniques

تعد الـ PCR والـ DNA المعاد اتحاده من الطرق الهامّة والكثيرة الاستخدام فى تشخيص الأمراض الجينيَّة، وأيضاً فى تصنيع الآنسولين وهُرمُون النموّ ولها أيضاً تطبيقات فى مجال الهندسة الوراثيَّة وتعديل الجينات، ومن هذه التطبيقات:

١- تحليل العمليَّات البيولوجية: Analysis of Biological Processes

هاتان الطريقتان تعدان من أكثر الأساليب استخداما واعتمادا عليهما فى مجال تحليل الوظائف الحيويَّة، فمثلاً فى مجال الجينات يتم استخدام تلك الوسائل لتحديد التركيب الوظيفى للجينات وتنظيم تعبيرهذه الجينات، ويمكن تحديد الجينات المنظمة الأساسية والجينات المسئولة عن الأحداث التطوُّرية، كما تتم أيضاً دراسة التغيُّرات الجينيَّة المصاحبة لتقدم السن أو مرض السرطان، كما تُوضّح تلك الطرق بعض المعلومات عن علاقات التطوُّر (او علاقات المتواصلية فى الحياة) Evolutionary relationships بين المخلوقات المُختلفة.

٢- تشخيص الأمراض الوراثيَّة فى الإنسان بواسطة تحليل الـ DNA:

Diagnosis of Human Genetic Diseases by DNA Analysis:

يستخدم الـ PCR وحامض DNA المعاد اتحاده فى تحليل وتشخيص كثير من الأمراض الجينيَّة مثل مرض اللياف الكيسى (لياف كيسى) Cystic

fibrosis، ومرض الهنتنجتن Hunington ومرض النزف الـدموى ومـرض الأنيميا المنجلية، ومرض تاى ساكس Tay-sachsوتتميز تلـك الطـرق أنهـا توضح الخلل أو الطفرة الموجودة بالحامض النووىّ مباشرة بدلاً من البحث عـن التغيُّر فى الخصائص البيوكميائية للجسم، ممّا يوفر معلومات ذات أهميّة للباحـث أو الطبيب المعالج.

وتتطلب تلك الطرق الحامض النووىّ للإنسان كنقطة البداية، ويتم عزله مـن السائل الأمنيوسى حول الجنين داخل الرحم Amniocentesis، أو من الأطفـال أو الكبار باستخدام عينة من الدمّ، ومن الممكن استخدام أىّ من الطريقتين عندئذ للتحليل، فمثلاً يُمكن أن يتم تقطيع الحامض النووىّ باسـتخدام أنزيمـات القطـع المتخصصة ويتم تحايل الأجزاء، باتباع الخطوات التالية: الفصل على الأجـاروز جل بطريقة الفصل الكهربائى ثم يتم نقل قطع الــ DNA الى غشـاء مصـفاة بطريقة Southern blotting حيث تتهاجن مع مجسات خاصة من الـ DNA سبق تعليمها

أو من الممكن أن نستخدم الـ PCR لعمل تضخيم للحامض النووىّ المعزول ثم يتم التحليل باستخدام الـفصل الكهربائى على الجل دون الحاجة إلى أنزيمـات قطع متخصصة.

وتكون تلك الوسائل ذات فاعلية فى حالة ما إذا كانـت الطّفـرة مصـحوبة بإضافة أو إزالة موقع قطع Restriction site سواء فى الجين نفسـه أو فـى المنطقة المجاورة، ممّا يتسبب فى حـدوث ظـاهرة Restriction Fragment Length Polymorphisms (RFLPs).

علاج الأمراض المتعلقة بالجينات: Gene Therapy

هل من الممكن معالجة الأمراض المتعلقة بالجينات؟ وللإجابـة علـى هـذا السؤال يجب أن نعلم أن هذه الأمراض تحدُث كنتيجـة لوجُـود الجـين الطّـافر (الطّفور الجينىّ) فى الخلايا الجسمية العادية، ونظريا من الممكن علاج نوعين من

تلك الأمراض، **النوع الأول** : وهو عـــلاج الخلايـــا الجســـميَّة Somatic cell therapy وهذا النوع يعتمد على علاج الخلايا لتصحيح خطأ فى الجينات، وتقوم تلك الطريقة بعلاج الأعراض المترتبة عن المرض لكنها لا تـــوفر الشـــفاء مـــن المرض لأن تلك الجينات يتم تناقلها (توريث) من كل جيل من الخلايا للآخر.

النوع الثانى : وهو علاج الخلايـــا التناسُـليَّة Germ-line cell therapy لتصحيح الخطأ فى الجينات، ممّا يوفر الشفاء التام من المرض حيـــث أنـــه يـــتم استبدال الجينات الطافرة بأخرى صحيحة، ولقد تم بنجاح تجربة النـــوعين علـــى الحيوانات، لكن لم يتم تجربة غير النوع الأول علـــى الإنســـان وذلـــك لوجُـــود إعتراض أخلاقى على تجربة النوع الثانى على الإنسان.

والعلاج الجينىّ فى النوع الأوّل يكون كالتالىّ: أولا يتم أخذ عينة من الخلايا المُصابة، ثم يتم إدخال نسخ منفردة من الجين المُصاب داخل تلك الخلايا ثم يـــتم إدخال تلك الخلايا فى جسم الإنسان مرَّة أخرى، ونأمل أن الخلايا ســـوف تقـــوم بتصنيع المنتج الطبيعىّ للجين وتعمل طبيعيًّا وتختفى أعراض المرض.

ويختلف المصدر الذى نحصل منه على الخلايا المُصابة حسب نوع المرض فمثلاً فى أمراض الدمّ مثل الأنيميا المنجليَّـــة أو مـــرض فقـــر الـــدمّ البحـــرى Thalassemia، يتم عزل خلايا الدمّ من النخاع.

وفى الأمراض الجينيَّة المتعلقة بالبروتينات فى الدمّ يُوجد علاج جديد يتوقع له بنجاح باهر، وهو الـــ Skin fibroblasts، حيث يتم أخذ العينة من طبقة الأدمة Dermis ويتم تعديلها ثم يتم إضافتها مرَّة أخرى، وتقوم الأوعية الدمّوية بالانتشار داخلها وتحمل المنتدات الجديدة للانتشار فى الجسم، هذا وتُسمَّى الخلايا التى ينقل إليها الجين Transgenic cells ويُسمَّى الجين المنقول Transgene.

وتواجه عمليَّة نقل الجين داخل الخليَّة العديد من المعوقات، أولا: أن عمليَّـــة إدخال حامض نووىّ داخل الخلايا نسبتها قليلة فى النجاح لذلك يستخدم عدد ضخم من الخلايا لضمان دخول الجينات فى عدد كاف، وتعتمد الطرق الحاليـــة علـــى

استخدام الفيروس ذى العلاقة بالناقل Virus related vectors لإدخال الجـين، ثانيا : وهو أن مصير الجين الذى يدخل الخلايا غير محدد، حيث من الممكن أن يحل محل الجين التالف أو من الممكن أن يدخل فى أىّ مكان آخر فى الجينـوم، وفى الحالة الأولى سينجح العلاج، لكن فى الحالة الثانية سوف ينجح فقط فى حالة إذا دخل الجين فى المكان الصَّحيح، كما هو من الضرورىّ أن يكون الجين التالف من النوع المُتنحِّى حتى لا يتداخل مع الجين الخارجىّ.

كان هذا النوع مقصور على التجارب فى الحيوانات حتى تم اسـتعماله أوّل مرَّة فى عام ١٩٩٠ لعلاج فتاة فى الرابعة تعـانى مـن Severe combined immune deficiency (SCID)، وهو نتيجة نقـص إنتـاج أنـزيم (ADA) Adenosine Deaminase، وتم ذلك عن طريق أخذ عدد من الخلايـا T-cell (واحدة من خلايا المناعة) من المريضة وتم تنميتها فى المعمل وإضـافة الجـين الخاص بالإنزيم المطلوب، ثم تم إدخالها مرَّة أخرى للفتاة، وقامت الخلايا المعدلة بإنتاج الإنزيم ممّا أدَّى إلى ارتفاع ملحوظ فى المناعة وكانت أصابتها بالأمراض شىء معتاد يوميا نظرا لضعف المناعة، وبذلك ساعدت تلك الطريقة الفتاة علـى مواصلة حياتها بشكلٍ أفضل خاصة أن الـ T-cell، تتميز بعمر طويل .

وفى الوقت الحالى يتم تطوير تلك الطريقة لعلاج الكثير من الأمراض الجينيَّة الأخرى وعلى رأس القائمة يأتى مرض السرطان ومرض أنيميا كريَّـات الـدمّ المنجليَّة ومرض البول السكرى والفنيل كيتونوريا وفقر الدمّ البحرى، ويـتم الآن دراسة نقل جين اللياف الكيسى Cystic fibrosis إلى المرضى المُصابين بعد أن تم إختبارها بنجاح مع الفئران، وكلّما طورنا من الطرق الّتى تمكنا من التأكد من دخول الجين فى مكانه الصَّحيح كلّما زادت نسبَة النجاح فى العلاج بتلك الطريقة، على كلّ حال مازالت الكثير من العواقب العلمية والقانونية والأخلاقية تقف حائلة بيننا وبين العلاج الجينىّ.

الهندسة الوراثيَّة للنباتات: Genetic engineering of plants

الانتخاب هو فى حقيقة الأمر نوع من أنواع الهندسة الوراثيَّة، وقد اسـتخدم منذ زمن بعيد ولعديد من القرون، والسبب فى اعتبار الانتخاب Selection نوع من أنواع الهندسة الوراثيَّة هو أن الانتخاب يعنى محاولة تجميع توليفة مُعيَّنة من الجينات فى نبات أو حيوان معين، حيث يتم ذلك بالإعتماد على إختيار الأنـواع ذات الجودة العالية ويتم تزويجها للحصول على محصول ذو جودة عالية وإنتـاج أكبر، لكن مع استخدام تكنولوجيا الهندسة الوراثيَّة المتطوِّرة من الممكـن إدخـال الصِّفات المطلوبة مستخدمين الناقل، ومن أهم الصِّفات الَّتى يـتم إضـافتها هـى مقاومة الحشرات والمبيدات والبكتيريا والطفيليات وكـذلك المحصـول الأكبـر والأفضل، مثلاً تم إنتاج نوع من الأرز مقاوم لفيروس الـ Rice stripe وقمح لا يتأثر بالمبيدات.

ومن الممكن توضيح طريقة الهندسة الوراثيَّة بالمثال التالىّ وهو محاولة إنتاج نبات مقاوم للمبيد الواسع المجال Roundup، هذا المبيد يقتل النبات عن طريـق إحباط عمل إنزيم الـ EPSPS وهو إنزيم يقوم بإنتاج أحماض أمينية ضـرورية للنبات، ويعد ذلك المبيد من المبيدات الفعالة حيث يعمل بأقل كمية كما أنه لا يلوث البيئة لسرعة تحلله فى التربة عن طريق البكتيريا، ولذلك تم إنتاج سـلالة مـن النباتات مقاومة لذلك المبيد، وذلك عن طريق إنتاج الـــ Mutated bacterial form of the SPSPS وبذلك يُمكن تصنيع الأحماض الأمينيَّة العامَّة حتى فـى وجُود المبيد، وتكون الخطوة التَّالية هى إدخال الجين الخاص بالإنزيم المُعدَّل فى النبات، وبتلك الطريقة تم إنتاج أوَّل محصول من فول الصويا فى الأسواق عـام ١٩٩٦ لكنه لاقى الكثير من المعارضة وعدم الإقبال بسبب الكثير مـن الأسـئلة حول سلامة النباتات المعدلة وراثيا للاستهلاك الآدمى.

ويتم الآن استخدام بعض الوسائل الأكثر تعقيداً، ومثلاً لذلك تم إنتاج فاكهـة الطماطم المعدلة وراثيا حيث تنضج فى وقت محدد، كان ذلك يتم من قَبْـل عـن طريق جمعها قَبْل أن تنضج ثم يتم تصديرها إلى البلد المقصودة ثم تعالج بغـاز

الإثيلين وذلك لتتضج سريعا لكنها كان لها طعم آخر غير الّتى تتضج طبيعيّاً، لذلك طوَّر العُلماء طريقة أخرى تعتمد على منع الثمار من تكوين الكميَّة الطّبيعيَّة من الـ Polygalactouronase PG، وهو إنزيم يسبب حدوث لين فى الثمار، ويكون ذلك عن طريق إدخال نسخة مقلوبة من الجين الخاص بالـ PG فى الخلايا، وبذلك عندما يتم قراءة هذا الجين يتم إنتاج mRNA مقابل للـ mRNA الأصلى وبذلك يرتبط كل منهم بالآخر فلا يتم إنتاج الإنزيم وبالتالى يتم إنتاج كمية أقل من الإنزيم فى النبات مما يؤدى إلى تأخر النضوج وعدم تعرُّض الثمار للين أو التلف، كما أنها تتفوق عن الطريقة القديمة أن لها طعم أفضل، ويُسمَّى ذلك بالـ mRNA Atisense mRNA، هذا ويتم دراسة تلك الطريقة فى العديد من المجالات وتُسمَّى بالـ Antisense technology.

الأخلاقيات فى علم الوراثة: Ethics and Genetics

كثير من التجارب الّتى تم التعرُّض لها تثير بعض المشاكل والمخاوف، ومثالا لذلك أن تقنية إعادة اتحاد DNA عندما تم اكتشافها أثارت الكثير من الجدل حول خطورتها وإمكانية إنتاج أنواع خطيرة من البكتيريا، ولذلك تم وقف العمل بتلك التجارب مدة ١٨ شهر حتى تم التأكد من سلامتها مع وضع بعض الضوابط والالتزامات عليها.

كذلك مشروع الجينوم البشرىّ الذى يُمكننا من معرفة الجينوم البشرىّ بالكامل فى خليَّة الإنسان وبالتالى عمل إختبارات للكشف عن الأمراض الّتى قد تصيب الشخص فى المستقبل مثل السرطان، لكن على كلّ حال تلك الإختبارات سوف يتم تطويرها على الأرجح قبل اكتشاف علاج لتلك الأمراض، ومن أهم الأسئلة الّتى تطرح نفسها فى هذه الحالة هى: هل من الممكن للأشخاص معرفة أنهم معرضون لمرض معين؟ أو هل من الممكن لأصحاب العمل المطالبة بمعرفة نتائج تلك الإختبارات لموظفيهم؟ وكذلك شركات التأمين؟

بالطبع لم يتم إهمال كلّ هذه الأسئلة، ولذلك تم أنشاء برنامج لمناقشة المشاكل

الأخلاقية والقانونية والاجتماعية التى قد تظهر، ويُســمّى Ethical, legal and social Issues ELSI، وقد تم تخصيص ٣-٥% من الميزانية المخصصة للــ ELSI ، ومن القضايا المطلوب تغطيتها هى:

١- مدى السرية المحيطة بالمعلومات الجينيَّة

٢- الاستخدام الأمن والمفيد لتلك المعلومات فى المجال الطبى

٣- التعليم المتخصص والعام فى ذلك التخصص

ونتيجة لجهود المنظمة سوف يتم سن القوانين والقواعد وذلك باشتراك الجميع من الأطباء والمحامين والعُلماء والعامَّة.

الجدل حول استخدام الهندسة الوراثيَّة:

Controversy over Genetic Engineering:

بالطبع ما تحدثنا عنه سابقا فى هذا الباب جعل الهندسة الوراثيَّة تقابل بترحيب شديد، لكن حقيقة الأمر أن هناك مخاطر شديدة يحتمل أن تنــتج عــن الهندســة الوراثيَّة، فحتى الآن لازالت كثير من عوامل الأمان غير مؤكدة، ومن أخطر مــا يُمكن هو احتمال إطلاق بكتريا أو فيروسات تم تغييرها وراثيا لا يتمكن الباحــث من تجميعها أو السيطرة عليها أو قد تنطلق كنتيجة للسهو أو الخطأ، وبالتالىّ قــد تنتشر هذه الفيروسات أو البكتريا فى البيئة مسببة فوضى فــى الأنظمــة البيئيَّــة الطَّبيعيَّة Ecosystems وربَّما على الإنسانية جمعاء، ومثالا لذلك فهناك بكتريا قد تم إستنباطها عن طريق الهندسة الوراثيَّة لإبطاء تَكْوين الصقيع على النباتات، فلو دخلت هذه البكتريا الجو على ذرات الغبار فقد تسبب نقص تَكوين السحب مغيــرة بذلك مناخ الكرة الأرضية.

كما أن هناك عُلماء آخرون يعترضون على التدخل الوراثىّ الغير محســوب خصوصا عند نقل الجينات من نوع إلى نوع آخر، والتساؤل هذا هل مــن حــق

الإنسان التدخل فى كلّ عمليّات التطوُّر؟ والإجابة هنا "لا"، وسؤال آخر هل الهندسة الوراثيَّة لها آثار ضارة على بقاء جنس الإنسان؟ والإجابة هنا "نعم"، فهناك مخاطر كثيرة يُمكن أن تواجهها البشريَّة من جراء الهندسة الوراثيَّة ويكفى الآن ان بعض الدول المتقدمة أصبحت تكتب على منتجاتها الزراعية من الهندسة الوراثيَّة ما يفيد بان هذا المنتج ناتج من تقنية الهندسة الوراثيَّة حتى يتجنبه المستهلكون، بالإضافة إلى ذلك كلّه فإن هناك مبدأ لا جدال فيه وهو "لا تقدم على خطوة عمليَّة مؤثرة إلا إذا كنت تستطيع التحكم فى كلّ آليتها"، ودراستنا هذه تؤكد لنا عدم القدرة نهائيا على التحكم فى كل آليات تكرر الجين ونسخه والشفرة الوراثيَّة وتنظيم تعبير الجين ومستويات هذا التنظيم، وهناك مبدأ آخر وهو ألا نعتدى على الطبيعة، والهندسة الوراثيَّة هى أوّل اعتداء صارخ على طبيعة الخليَّة من كل جوانبها.

فمن دراستنا لما سبق نعلم أن مركز التحكم فى الخليَّة كلّها هو الحامض النووىّ DNA وهو المسبب لإظهار كل وظائف وخصائص ونشاط الخليَّة كما أنّه يظهر هذا كلّه فى أوقات مُختلفة وبترتيب زمنى معين، لذا فنحن فى حاجة إلى عقد مؤتمرات وندوات لعُلماء البيولوجى ليدلوا برأيهم الصَّحيح فى هذا الموضوع وليقترحوا الدِّراسات والبحوث التى يُمكن أن تثبت أن تقنية الهندسة الوراثيَّة ليست لها آثار عكسية ضارة – هذا الشئ الذى أعتقد أنه لايُمكن إثباته بل على العكس وبمنتهى السهولة يُمكن إجراء التجارب والبحوث الّتى تثبت مضار ومخاطر الهندسة الوراثيَّة.